AUS DER UNIVERSITÄTS - FRAUENKLINIK, BERN

DIREKTOR: PROF. DR. H. GUGGISBERG

UEBER B^2 - HYPOVITAMINOSEN BEIM NEUGEBORENEN

INAUGURAL - DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER WÜRDE EINES DOCTOR MEDICINAE

DER UNIVERSITÄT BERN

VORGELEGT VON

GIOVANNI MAROLI, PRAKT. ARZT

VON CASTASEGNA (KT. GRAUBÜNDEN)

S. A. TIPOGRAFIA LUGANESE - LUGANO • 1940

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547622_0104

AUS DER UNIVERSITÄTS - FRAUENKLINIK, BERN

DIREKTOR: PROF. DR. **H. GUGGISBERG**

UEBER B^2 - HYPOVITAMINOSEN BEIM NEUGEBORENEN

INAUGURAL - DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER WÜRDE EINES DOCTOR MEDICINAE

DER UNIVERSITÄT BERN

VORGELEGT VON

GIOVANNI MAROLI, PRAKT. ARZT

VON CASTASEGNA (KT GRAUBÜNDEN)

S. A. TIPOGRAFIA LUGANESE - LUGANO • 1940

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. H. Guggisberg von der med. Fakultät zum Druck als Dissertation angenommen.

Bern, den 21. Dezember 1938.

Der Dekan der med. Fakultät:
Prof. J. Klaesi.

Meinen lieben Eltern gewidmet

A) Einleitung

Wir verstehen unter « Vitamine, organische Verbindungen, die in kleinster Menge dauernd dem tierischen Organismus zugeführt werden müssen, um die Erhaltung oder Vermehrung der Zellsubstanz zu ermöglichen und die normale Funktion der Organe zu gewährleisten. Nur dann sind derartige Stoffe als Vitamine zu bezeichnen, wenn sie unter geeigneten Bedingungen bereits in einer Menge wirksam sind, deren Kleinheit ihre Verwendung zur Calorienlieferung sowie als direktes Baumaterial der Zellsubstanz ausschliesst, und wenn die Zelle selbst zu ihrer Totalsynthese von sich aus nicht befähigt ist. » *(Stepp und Kühnau).*

Diese Stoffe können entweder als fertige Vitamine oder als sogenannte Provitamine aufgenommen werden. Unter Provitaminen verstehen wir, mit der Nahrung aufgenommene Substanzen, die erst intermediär durch endogene (Inkrete) oder exogene (Licht) Faktoren in eigentliche Vitamine umgewandelt werden. Nun gibt es aber zahlreiche Stoffe, die für Wachstum und Fortpflanzung unentbehrlich sind (Salze, Aminosäuren, etc.), und selbstverständlich nicht alle als Vitamine bezeichnet werden dürfen. Was die Vitamine besonders charakterisiert, sind ihre ganz spezifischen Wirkungen *(Guggisberg).*

Obige Vitamindefinition gleicht weitgehend derjenigen der Hormone. Wenn man die Vitamine als Stoffe mit spezifischer Wirkung betrachtet, die in der Pflanzenwelt gebildet werden und im Leben der pflanzlichen Zelle bestimmte Aufgaben zu erfüllen haben, so gelten die Hormone als Produkte der Tierwelt, denen ähnliche Aufgaben im tierischen Leben zufallen.

Die bisher durchgeführte scharfe Trennung zwischen Hormonen und Vitaminen lässt sich nach den neuesten Erkenntnissen der Wissenschaft nicht mehr aufrecht erhalten. Es gibt Vitamine, die nicht nur in der Pflanze, sondern auch im Tierkörper gebildet werden, und umgekehrt Hormone, die auch in pflanzlichen Organismen überall zu finden sind; als Beispiele für diese beiden Fälle mögen genannt werden, das Vitamin C, das von den meisten Tieren im Organismus gebildet wird, während Meerschweinchen, Affe und Mensch auf die Zufuhr mit der Nahrung angewiesen sind, und das Follikelhormon, das in der Pflanzenwelt in weitester Verbreitung vorkommt, und beispielsweise in der Steinkohle uns aus uralter Zeit bis heute erhalten

wurde. So ist also die strenge Trennung zwischen Vitaminen und Hormonen nicht mehr aufrecht zu erhalten, und zwar auch von rein chemischen Gesichtspunkten aus. Es sei hier an das sowohl dem Vitamin D, als den Sexualhormonen gemeinsame Sterinmolekülgerüst erinnert. Ferner müssen wir enge funktionelle Beziehungen annehmen. Ich erinnere an die von *Giedosz* gefundene stimulierende Wirkung von Vitamin A und C auf verschiedene Blutdrüsen, Hypophyse, Schilddrüse, etc. Weiter kennen wir Korrelationen zwischen Vitamin A und Thyroxin *(Abelin)*, Vitamin D und Nebenschilddrüsenhormon, zwischen Vitamin A, Vitamin C und Corpus luteum, wie Hypophyse. Bekannt sind auch Wechselbeziehungen von Vitamin C und Nebennierenrinde, von Vitamin E und den Genitalorganen, u.a. Neuerdings haben *Verzar und Laszt* auf den Zusammenhang zwischen dem Vitamin B_2 und dem Nebennierenrindenhormon hingewiesen, indem sie einen entscheidenden Einfluss dieses Hormons auf die Resorption des Vitamin B_2 im Darm, wie wir im Verlauf dieser Arbeit noch näher sehen werden, zeigen konnten. Ferner kennen wir sehr nahe Beziehungen der Vitamine zur Haemopoese, bei der das Vitamin C eine weitgehende Bedeutung hat. Vitamin C führt zu einer Vermehrung der Reticulocyten *(Seyderhelm)* und regt die Thrombocytenproduktion an, was sich therapeutisch bei starken Blutungen schon als sehr nützlich erwiesen hat *(E. Vogt, Junghans, Guggisberg, Neumann)*. Schliesslich sei noch an die antagonistischen (A, D, C,), resp. synergetischen (B_1, B_2), Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Vitaminen erinnert, eine Eigenschaft, die sie in charakteristischer Weise mit den Hormonen teilen.

Unter Avitaminosen verstehen wir wohl charakterisierte, durch Vitaminmangel bedingte Krankheiten.

Noch vor wenigen Jahren, als man über die Bedeutung der Vitamine für den menschlichen Organismus relativ wenig wusste, wurde behauptet, dass bei einer gewöhnlichen gemischten Kost, die Gefahr für eine Avitaminose nicht bestehe. Die Reindarstellung und Synthese der wichtigsten Vitamine ermöglichte aber bald einen Einblick in das Wesen und die Häufigkeit der Mangelkrankheiten und speziell der Hypovitaminosen zu werfen und mittels dieser neuen Erkenntnisse eine rationelle Behandlung, resp. Verhütung vorzunehmen.

Als Hypovitaminosen bezeichnet man Krankheitsbilder unklarer Art, die dann entstehen, wenn die Zufuhr der Vitamine bezw. eines Vitamins nicht in den, den optimalen Bedingungen entsprechenden, Mengenverhältnissen erfolgt. Die klassischen Merkmale der bekannten Avitaminosen treten dann nicht auf, aber der relative Vitaminmangel macht sich in zahlreichen, vielfach wenig charakteristischen Störungen geltend.

Eine Schwierigkeit besteht allerdings darin, dass bei den uncharakteristischen Symptomen der Hypovitaminosen die Zusammenhänge oft nur sehr schwer klarzulegen sind und die Diagnose « ex juvantibus » an sich nicht befriedigt. Gerade bei solchen Vitaminen wie der

Vitamin B_2-Komplex, wo ein grosser Unterschied zwischen den eben ausreichenden und den zur optimalen Versorgung erforderlichen Vitaminmengen besteht, ist es wahrscheinlich, dass es häufiger zu einer Hypovitaminose kommt, als allgemein angenommen wird.

Wenn man nun die Verhältnisse beim Säugling betrachtet, dessen Flavinstoffwechsel wir besonders studieren möchten, muss man zwei Faktoren berücksichtigen, einerseits die, durch einseitige Nahrungsaufnahme mehr oder weniger eingeschränkte Vitaminzufuhr, anderseits den vermehrten Vitaminverbrauch. Eine genügende Vitaminversorgung ist, wie zahlreiche Untersuchungen gezeigt haben, für den wachsenden Organismus von ausserordentlicher Bedeutung und das Bedürfnis nach Vitaminen in den Wachstumsperioden grösser als beim erwachsenen Individuum. Das gilt ganz besonders für den Menschen.

Historisch ist zu bemerken, dass die Geschichte der Vitamine überhaupt von dem Augenblick an datiert, wo *Eijkmann* entdeckte, dass die Geflügelpolyneuritis durch unzureichende Zufuhr eines spezifischen Nährstoffes verursacht wird. Gestützt auf diese Beobachtung wurde erst viele Jahre später der Beriberischutzstoff gefunden und Vitamin genannt, weil sein Entdecker *(C. Funk)* an aminähnliche Körper dachte, die für das Wachstum und das Leben überhaupt von Bedeutung sind. (Vita-amine). Die Bezeichnung Vitamin wurde für die später entseckten Stoffe beibehalten, auch als diese sich als stickstoffrei erwiesen. In der Reihe dieser Vitamine, die durch Beifügung von Buchstaben voneinander unterschieden wurden, erhielt nunmehr der in der Hefe vorkommende Beriberischutzstoff den Buchstaben B.

Mit zunehmender Verfeinerung der biologischen und chemischen Untersuchungsmethoden gelang der Nachweis, dass das in Hefe und grünen Pflanzen nachgewiesene Vitamin B kein einheitlicher Stoff ist, sondern ein Gemisch von wasserlöslichen, stickstoffhaltigen, schwer voneinander trennbaren Wirkstoffen darstellt, woraus sich die Notwendigkeit ergab zur Bezeichnung dieser Stoffe, unter Beibehaltung des Buchstabens B, diesem Indexzahlen anzuhängen. So wurde 1925 vom ehemaligen Beriberischutzstoff das Pellagra verhütende Vitamin B_2 abgetrennt, welches sich in der Folge wiederum als nicht einheitlich erwies.

Nachdem es gelungen war aus dem ursprünglichen Vitamin B einen Diätfaktor zu isolieren, der sich durch seine Hitze- und Alkaliunempfindlichkeit und Unlöslichkeit in Alkohol vom Beriberi verhütenden B_1 deutlich unterschied, konnte man nachweisen, dass sich die biologische Bedeutung dieses Hefefaktors nicht nur auf die Wachstumsanregung beschränkte. *Goldberger* konnte zeigen, dass durch Verfütterung einer Diät, die von den B Vitaminen nur den B_1 Anteil enthielt, bei Ratten ein der menschlichen Pellagra sehr ähnliches, meist mit einer makrocytären Anaemie verbundenes Krankheitsbild entsteht. Seither wird das Vitamin B_2 als Pellagraschutzstoff oder als Wachstumsvitamin bezeichnet, letzteres mit Unrecht, da die meisten andern Vitamine auch Zuwachswirkungen zeigen. Diesem Vitamin

wurde auch eine blutregenerierende Wirkung zugeschrieben. Bald ergab es sich aber, dass es unter geeigneten Bedingungen gelingt bei Ratten Pellagra ohne Wuchsstillstand oder diesen ohne begleitende Pellagra, endlich auch Pellagra ohne Anaemie zu erzeugen, so dass die Annahme von der Existenz eines einheitlichen B_2 Vitamins nicht mehr aufrecht erhalten werden konnte. Allerdings zeigen diese verschiedenen Teilfaktoren fast stets gemeinsames Vorkommen und anderseits bestehen enge Beziehungen zwischen ihnen. Sie müssen dem Menschen gemeinsam zugeführt werden, wenn man eine optimale physiologische Funktion erreichen will. Die verschiedenen Teilfaktoren üben ihre spezifische Wirkung in geringem Umfang auch dann aus, wenn sie jeder für sich allein zugeführt werden, doch tritt sie voll ausgeprägt erst bei gleichzeitiger Einverleibung der andern Faktoren in Erscheinung. Die zu Grunde liegenden Vorgänge dieser Aktivierung sind noch unklar. Weil die Individualität mehrer Teilfaktoren noch nicht genügend gesichert ist, und die Abgrenzung ihrer Funktionen vielfach noch Schwierigkeiten bietet, ist ihre einheitliche Bezeichnungsweise noch nicht durchgeführt.

B) Allgemeiner Teil

In unserer Arbeit werden wir nun das Vitamin B_2 im engern Sinne, das Lactoflavin, besprechen.

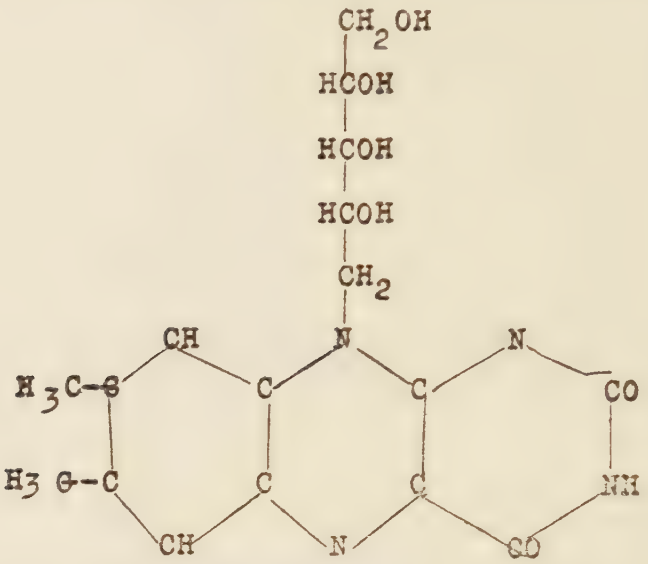
Die Isolierung, Konstitutionsaufklärung und Synthese des wachstumfördernden Teilfaktors gelang ziemlich rasch, nachdem beobachtet wurde, dass alle wachstumswirksamen B_2 Präparate, die aus Organen, Eiklar oder Milch hergestellt wurden, eine gelbe Farbe und gelbgrüne Fluoreszens aufwiesen, und dass die Farbstärke mit der Grösse der Wachstumsförderung parallel ging.

Man fand, dass gelbe, grünfluoreszierende, wasserlösliche Farbstoffe in der Natur sehr weit verbreitet sind, dass sie Stickstoff enthalten und bezeichnete sie als Lyochrome oder als Flavine. Als wichtigster Vertreter dieser Farbstoffgruppe erwies sich das Lactoflavin, das aus Molke, Hefe, Eiereiweiss und Leber in kristallisierter Form gewonnen wird und mittels biologischer Versuche mit dem Wachstumsvitamin B_2 identifiziert werden konnte.

Nachdem die Konstitution des Lactoflavins hauptsächlich durch die Unter suchung seiner Lichtspaltungsprodukte im wesentlichen aufgeklärt worden war, wurde im Jahre 1935 Lactoflavin synthetisch von *P. Karrer* und später auch von *R. Kuhn* dargestellt.

Das Lactoflavin hat die Bruttoformel $C_{17}H_{20}N_4O_6$. Es kristallisiert aus Wasser oder Alkohol in feinen zu Büscheln vereinigten gelben Nadeln, die bei 292 bis 293° schmelzen unter Zersetzung *(Karrer* 282°*)*. Das Lactoflavin ist schwer löslich in H_2O, wenig in Alkohol, unlöslich in Chloroform, und in alkalischer Lösung optisch aktiv ($[\alpha]_D^{20} = -114^0$ in n/20 NaOH). Sein Spektrum weist im sichtbaren Licht eine, im ultravioletten drei Banden auf (445, 372, 296, 225 $\mu\mu$). Konstitu-

tionschemisch ist es ein 6,7-Dimethyl-9-(l'-d-ribityl-)-isoalloxazin von folgender Formel:



Ausser dem Lactoflavin besitzen auch andere Flavine eine, wenn auch etwas geringere Vitaminwirksamkeit, in der Natur wurde allerdings nur das Lactoflavin gefunden.

Bei Bestrahlung mit sichtbarem und ultraviolettem Licht wird das Vitamin B_2 unter Abspaltung der Kohlenhydratseitenkette zerstört und zwar bildet sich dabei in alkalischer Lösung das chloroformlösliche Lumiflavin, in neutraler und saurer Lösung das farblose Lumichrom. Beide Stoffe haben keine Vitaminwirksamkeit mehr. Das Lumiflavin fluoresziert gelbgrün, Lumichrom blau. Dieser photochemische Abbau spielt auch im Organismus eine Rolle in der Netzhaut, wie wir noch sehen werden.

Das Vitamin B_2 wird mit der Nahrung nicht nur als freies Flavin, sondern in Form eines an Eiweiss gebundenen Lactoflavin-Phosphorsäureester aufgenommen. Diese Flavineiweissverbindung kann auch der Tierkörper aus freiem Flavin durch Teilsynthese bilden.

Das mit der Nahrung aufgenommene Lactoflavin wird im Dünndarm resorbiert und noch in der Darmschleimhaut enzymatisch mit Phosphorsäure verestert und zwar zum eigentlichen Vitamin B_2, d.h. zum Lactoflavinphosphorsäureester.

Zum besseren Verständnis dieses Vorganges müssen wir etwas weiter ausholen. Bei der Untersuchung über den Muskelstoffwechsel kam man durch Zufall auf einen chemischen Körper, der für die Physiologie grosse Bedeutung erlangen sollte, auf die Monojodessigsäure.

Man fand, dass diese Säure gewisse Oxydo-Reduktionsvorgänge im Muskel hemmt und schliesslich die Phosporylierung der Hexose verhindert und die Milchsäurebildung aufhebt. Diese Monojodessigsäure erlangte auch eine Bedeutung für das Studium der Resorptionsvorgänge von Glukose und Fett aus dem Darm. Man fand, dass die Resorption von Glukose als Phosphorsäureester von statten geht, und dass zur Resorption des Fettes Phosphatidbildung nötig ist. Durch die Monojodessigsäure werden diese Resorptionsprozesse verhindert und zwar wieder durch Störung der Phosphorylierung. Es hat danach also den Anschein, dass viele physiologische Vorgänge nur möglich sind, wenn sie den Weg über die Veresterung mit Phosporsäure gehen können.

Als man zur Heilung der experimentell erzeugten chronischen Jodessigsäurevergiftung schritt, erwies sich als wirksames Mittel die Hefe, und als wirksamer Stoff darin wurde die Flavinphosphorsäure der Wirkungsträger des gelben Warburg'schen Atmungsfermentes festgestellt. Flavin allein erwies sich als unwirksam, also auch hier verhindert die Jodessigsäure die Phosphorylierung des Flavins zu Flavinphosphorsäure.

In elegant angelegten Versuchen konnte nun *Verzar* zeigen, dass bei Vorhandensein von Nebennierenrindenhormon keine Monojodessigsäurevergiftung auftritt und speziell, dass es zu einer Phosphorylierung des Flavins kommt. Ist einmal Flavinphosphorsäure in genügender Menge vorhanden, dann werden alle durch Jodessigsäure hervorgerufenen Störungen beseitigt. Weshalb dies auch bei Fehlen von Nebennierenrindenhormon zu Stande kommt, darüber sind wir noch im Unklaren.

Von Interesse mag vielleicht sein, wenn wir hier anführen, dass die Bildung des gelben Warburg'schen Atmungsfermentes, dessen Zusammensetzung wir uns nach *Theorell* folgendermassen vorzustellen haben: Eiweisskomponente + Wirkungsträger (= Flavinphosphorsäure) = gelbes Atmungsferment quantitativ aus der Eiweisskomponente und der Flavinphosphorsäure zu Stande kommt, diese Bildung aber nicht mehr von statten geht, wenn das Flavin seines Phosphorsäureesters beraubt ist, obwohl Phosphor im System vorhanden ist. Vielleicht ist es das gelbe Atmungsferment welches die Phosphorylierungen im Körper besorgt.

Die Vitaminwirksamkeit der Lactoflavinphosphorsäure wird durch die in der Zelle erfolgende Bindung an Eiweiss nicht beeinträchtigt; die als « gelbes Ferment » oder « Flavinenzym » bezeichnete Flavineiweissverbindung ist also, abgesehen von ihrem Charakter als Ferment, auch die Wirkungsform des Vitamins B_2 im Organismus.

Durch Reduktion geht das gelbe Ferment in eine farblose Leucoform über, die sich beim Schütteln mit Luft reoxydiert. Auf diesem Verhalten beruht seine Fähigkeit als Oxydationsferment aufzutreten. Es ist seiner Wirkung nach ein spezifischer hochmolekularer Wasserstoff-Zwischenakzeptor, der in mehreren Enzymsystemen als Dehydrierungs-Katalysator funktionniert. Die oxydationskatalytische Wirkung

des resynthetisierten Fermentes ist dieselbe, wie die des ursprünglichen Produktes.

Das Lactoflavin wurde wegen seiner Fähigkeit als Oxydationskatalysator zu wirken, als « Methylenblau der Zelle » bezeichnet. Wie Methylenblau, kann Lactoflavin in biologischen Systemen zur Leucobase reduziert und durch Luftsauerstoff reoxydiert werden. Das durch diese Eigenschaft bedingte Vermögen Wasserstoff zu übertragen, besitzt allerdings das freie Flavin nur in sehr beschränktem Mass. Dagegen vermag es mit Phosphorsäure verestert und an Eiweiss gebunden, als gelbes Ferment, unter Mitwirkung des sogenannten wasserstoffübertragenden Ferments (Koferment + Zwischenferment) nicht nur eine ganze Reihe verbrennbarer Stoffwechselprodukte (Aethylalkohol, Apfelsäure, Citronensäure, Hexosemono- und -diphosphorsäure, Glycerinphosphorsäure, unter bestimmten Bedingungen auch Traubenzucker) unter Verschiebung des Wasserstoffes auf geeignete Akzeptoren zu oxydieren, sondern auch, wozu das freie Lactoflavin niemals im Stande ist, den Sauerstoff der Luft direkt auf diese Substanzen zu übertragen.

Hier möchten wir uns *Stepp* anschliessen, der gegenüber den grundlegenden Feststellungen *Verzar's*, dass das Lactoflavin im Darm als Phosphorsäureester resorbiert werde, darauf hinweist, dass auch unverestertes Flavin aus dem Darm in den Körper heineingelangt und dort biologisch wichtige Aufgaben erfüllt. Ausser in der Netzhaut findet sich nach *Stepp* auch in der Leber reichlich freies unphosphoryliertes Flavin, beim Kleinkind sogar in weitaus überwiegender Menge.

Eine besondere Rolle spielt das freie, nicht an Eiweiss gebundene Lactoflavin (oder sein Phosphorsäureester) beim Sehvorgang. Unter dem Einfluss der Belichtung wird das Flavin der Netzhaut in einen « primären, aktivierten Photokörper » unbekannter Struktur verwandelt; dieser Vorgang scheint den Sehnervenreiz auszulösen. Der primäre Photokörper ist jedoch sehr empfindlich und zerfällt bei Sauerstoffmangel unter Bildung von unverwertbarem Deuteroleucoflavin. Der in der Netzhaut vorhandene Sauerstoff verhindert diesen Zerfall und bildet aus dem Photokörper das ursprüngliche Lactoflavin zurück. Auch im Dämmerungssehen scheint das Flavin des Auges eine besondere Funktion zu erfüllen indem es kurzwellige Strahlen in gelbgrünes Fluoreszenzlicht umwandelt, also in Licht von einem Wellenbereich, für den das menschliche Auge maximal empfindlich ist.

Die grosse biologische Bedeutung des B_2 Vitamins geht daraus hervor, dass bereits die niedersten Lebewesen, Bakterien und Hefen die Fähigkeit zur Flavinsynthese besitzen. Das Vitamin B_2 kommt in jeder Zelle des Pflanzen- und Tierreichs vor. Ungekeimte Pflanzensamen sind im allgemeinen arm an Lactoflavin; eine Ausnahme bildet die Erbse. Bei der Keimung nimmt der Flavingehalt innerhalb weniger Tage um ein Vielfaches zu.

Meerwein glaubt irrtümlicherweise annehmen zu dürfen, dass nicht alle Tiere auf Lactoflavin angewiesen sind, da z.B. die Milch der

Löwin keine Fluoreszenz zeigt. Wir werden jedoch später (vide S. 15.) zeigen, dass die natürliche Milch einen deutlichen Lactoflavingehalt aufweisen kann, trotz mangelnder Fluoreszenz.

Bei den Säugetieren findet man ergiebig B_2 in Leber, Niere und Herzmuskel, währenddem die andern Organe nur wenig Flavin aufweisen. Da nach *Kuhn* das Lactoflavin vom tierischen Organismus nicht selbst synthetisiert werden kann, wird es wohl mit der Nahrung aufgenommen.

Was die biologische Bedeutung des Lactoflavins für den Menschen anbelangt, so sind darüber eigentlich nur Vermutungen möglich, da B_2 Avitaminosen wegen des allgemein verbreiteten Vorkommens von Flavinen in der Natur, *bis jetzt* nicht beobachtet werden konnten. Wir wissen infolgedessen nicht genau, wie gross der Bedarf an Flavinen beim Menschen ist. Im Allgemeinen wird eine tägliche Aufnahme von 500 bis 1000 γ wohl ausreichend sein. Man nimmt an, dass das Vitamin B_2, trotzdem es mit dem antiperniciösen Prinzip der Leber nicht identisch ist, einen gewissen Einfluss auf das rote und weisse Blutbild besitzt, dann bei der Ausnützung der Kohlehydrate, wie der Proteine eine gewisse Rolle spielt und ferner für die Magenfunktion von Bedeutung ist. Es findet infolgedessen in der praktischen Medizin bei Blut- Augenerkrankungen, Magenkrankheiten, Intoxikationen und Infektionen eine gewisse Anwendung.

Wenn wir eigentlich noch sehr wenig über den Bedarf des Menschen an Vitamin B_2 wissen, so dürfen wir doch annehmen, dass dieser von Mensch zu Mensch sehr stark variieren, und bei einem speziellen Fall ein B_2Defizit entstehen kann, trotz Zufuhr einer Vitamin B_2Menge, die für andere Individuen vollkommen genügend sein würde. Jedenfalls ist aber die Behauptung von *Müller* zurückzuweisen, welcher gestützt auf das Fehlen einer gelben Fluoreszenz in der Frauenmilch gleichzeitig irrtümlicherweise sich veranlasst fühlte, ein Fehlen von Lyochromen anzunehmen, und von dieser Feststellung ausgehend nur einen kleinen Vitamin B_2Bedarf für den Säugling ableiten zu dürfen glaubte. Schon vor 4 Jahren haben *Ellinger & Koschara* festgestellt, dass in der Frauenmilch das Lactoflavin in anderer Form vorliegt, als in der Kuhmilch. Während die gelbfluoreszierende Kuhmilch freies Lactoflavin enthält, sei in der normalen, nur unspezifisch blaufluoreszierenden Frauenmilch der Farbstoff an Eiweiss gebunden und fluoresziere in dieser Bindung eben so wenig wie das gelbe Atmungsferment. Erst Behandlung mit verdünnter Salzsäure löse den Farbstoff vom Frauenmilcheiweiss und lasse seine Fluoreszenz hervortreten. Gestützt auf diese Tatsache, glaubte *Koschara* annehmen zu müssen, dass der grösste Teil des Lactoflavins in der Frauenmilch als gelbes Atmungsferment enthalten sei. Dass aber die Flavine der Frauenmilch als gelbes Atmungsferment gebunden vorkommen, scheint nach Untersuchungen von *Neuweiler* nicht wahrscheinlich zu sein, da nach Dialysieren der Frauenmilch nur noch Spuren von Flavin zu finden sind. Das gelbe Atmungsferment dia-

lysiert bekanntlich nicht. Doch scheinen die Flavinkörper der Frauenmilch eine lockere Verbindung wahrscheinlich mit den Eiweisskörpern einzugehen, dafür spricht unter anderm die Beobachtung *Neuweiler's*, dass ein bestimmter Flavinzusatz zur Frauenmilch erst nach Behandlung derselben mit Säure und Erwärmen durch Adsorption an Fullererde wieder quantitativ zurückgewonnen werden kann. Wenn wir in unserer vorliegenden Arbeit von freien ungebundenen Flavinen sprechen, so ist das so aufzufassen, dass wir unter gebundenen Flavinen den nicht dialysablen Anteil (Atmungsferment?) verstehen und unter freien, die vielleicht nur locker gebundenen, aber dialysablen Lyochrome.

Zum Nachweis der Flavine in Organextrakten, in der Milch oder im Urin, kann man sich verschiedener Methoden bedienen, nur muss man bei der Extraktion darauf achten, dass das an Eiweiss gebundene Flavin abgespalten wird. In der Literatur ist eine Reihe solcher Methoden angegeben, Methanol- *(Kuhn, Van Eekelen & Emmerie)*, Alkohol-, Aceton-Extraktion u.a.

Uns interessierte besonders den Lactoflavinnachweis im Urin des Neugeborenen zu erbringen. Nach *Koschara* sollen im Urin verschiedene Flavine vorkommen, unter denen das Uroflavin die grösste Uebereinstimmung mit dem Lactoflavin aufweist. Nach der Auffassung des gleichen Autors scheint das Uroflavin überhaupt mit dem Lactoflavin identisch zu sein, jedenfalls steht sein Kohlenstoffgehalt nach verschiedenen Reinigungsmethoden nur um 1 % zurück. Im Menschenharn sind nach *Koschara* neben dem Uroflavin noch drei weitere Lyochrome enthalten, und zwar Harnlyochrom 3 und 4 und schliesslich noch Aquoflavin. Diese verschiedenen Flavine sind durch ihr chromatographisches Verhalten und ihre Reaktionsweise bei der alkalischen Photolyse zu unterscheiden. Menschenharn enhält durchschnittlich im Winter weniger als 10 γ Lyochrome in 100 ccm, im Sommer 30-50 γ in 100 ccm.

Gestützt auf diese Versuche von *Koschara* gab *Emmerie* eine neue Methode zur Bestimmung der Harnlyochrome an (als Lactoflavin bestimmt). Das Prinzip dieser Nachweismethode fusst auf der Tatsache, dass Vitamin B_2 in leicht essigsaurer Lösung durch Bleisulfid absorbiert wird und hernach aus dem Bleisulfid durch ein Pyridinessigsäure-Gemische eluiert werden kann. Zur Reinigung des Eluates wird dann die Oxydation mit Kaliumpermanganat (nach *Koschara*) ausgeführt, wobei fluoreszierende, aber sauerstoffempfindliche Substanzen, wie die Farbstoffe des Urins mit Ausnahme der Flavine sind, eliminiert werden können. Es ist selbstverständlich, dass man auf diese Art und Weise nicht eine 100 % tige Extraxtion erwarten kann. Jedoch gibt diese Methode genügende Resultate. Ein Zusatz von Flavin, vor der Verarbeitung zugegeben, wird quantitativ wieder zurückgewonnen. Technisch wurde folgendermassen vorgegangen:

Von 24-stündigem Urin, der, vor Licht geschützt, gesammelt und aufbewahrt wurde, werden jeweils 150 cc entnommen und mit Essig-

säure versetzt (nicht mehr als 0,5%). Der Urin wird während 10 Minuten mit einer frisch zubereiteten Bleisulfid-Suspension zur Vermeidung einer kolloiden Lösung von Bleisulfid nur leicht hin und her bewegt. Das Bleisulfid wird folgendermassen hergestellt: durch eine Lösung von 40 cc 5 % Bleiacetat wird ein H_2S-Strom durchgelassen und das entstehende Bleisulfid wird mit destilliertem Wasser gewaschen bis jede Spur von H_2S verschwunden ist. Nachdem sich das Bleisulfid gesetzt hat, wird der Urin abgegossen und das Bleisulfid mit aq.dest. ausgewaschen. Dies geschieht mit Hilfe eines Glasfilters (11.G.3.) auf dem ein Papierfilter und darüber eine Glasstaubschicht von ungefähr 5 mm Dicke liegen. Die Flüssigkeit mit dem Bleisulfid wird auf dieses Filter gegossen und vorsichtig abgesaugt. Es wird solange mit Wasser nachgewaschen, bis die Waschflüssigkeit völlig farblos ist. Nun wird das Flavin aus dem Bleisulfid durch eine Mischung von Wasser-Pyridin-Eisessig im Verhältnis 8:2:0,2 eluiert. Diese Mischung wird in mehreren Portionen zugegeben. Es muss sorgfältig darauf geachtet werden, dass das Bleisulfid nie trocken gesaugt wird, da sonst die Elution nicht eine vollständige sein könnte. Die gesammelten Portionen werden nun durch Zugabe von 2 cc Eisessig und 1 cc 4 % Kaliumpermanganatlösung oxydiert. Nach 2 Minuten Stehenlassen wird der Ueberschuss an Kaliumpermanganat durch Zugeben von 1 cc 3 % H_2O_2 zerstört. Die Lösung wird rasch filtriert und im Zeiss'schen Stufenphotometer unter Einschaltung des Filters S 47 gemessen. Da es sich gewöhnlich um geringe Konzentrationen handelt, wird die 3 cm Küvette benutzt. Für die Ausrechnung wird die Kurve von *Koschara* benutzt,wobei die gefundenen Werte als Lactoflavin angegeben werden. Die Kurve stimmt mit unserer Eichung überein (k = 0,142 1 cm Küvette 5 γ pro 1 cc). Der ganze Arbeitsprozess muss wegen der hohen Lichtempfindlichkeit des Flavins bei Rotlicht vorgenommen werden. Die Elution wurde dem Rate von *Koschara* folgend unter der Fluoreszenzlampe auf die Fluoreszenz geprüft, und dabei konnte stets eine schöne gelbgrüne Fluoreszenz konstatiert werden.

Für den quantitativen Nachweis des Lactoflavins im Stuhl wurde die gleiche Technik angewandt, wie für die Lactoflavinbestimmung im Urin, mit dem Unterschied, dass zuerst frischer Stuhl mit reichlicher Menge 1,5 % Essigsäure gemischt und in einem Wasserbad von 60-70° während 8 Minuten gekocht wurde. Nach Filtrierung durch Glaswolle wird der Extrakt mit Frankonit gemischt und eine Stunde lang geschüttelt, worauf die Flüssigkeit abgesaugt wird und der getrocknete Rest nach der oben beschriebenen Technik zur Lactoflavinbestimmung benützt werden kann.

C) Spezieller Teil

Um die von *Neuweiler* vermutete B_2 Hypovitaminose beim Neugeborenen nachzuweisen, haben wir an der Universitätsfrauenklinik Bern bei 43 Säuglingen Versuche vorgenommen, über die wir nun eingehender berichten wollen.

Der Säugling, dessen Flavinstoffwechsel wir noch genauer studieren wollen, kann seinen Bedarf auf zwei Arten decken, und zwar einerseits durch Aufnahme durch die Nahrung (Milch), anderseits durch Mobilisierung seiner eventuell bestehenden Depots in den innern Organen. Eine ungenügende Versorgung kann demnach entweder auf einem geringen Gehalt der Milch an Lactoflavin, oder auf einer ungenügenden intrauterinen Versorgung des Foeten beruhen.

Um diese Verhältnisse besser zu überblicken, wurden an der Universitätsfrauenklinik Bern durch *Neuweiler* Untersuchungen über den Flavingehalt der Frauenmilch vorgenommen. Er fand, dass der Lactoflavingehalt der Frauenmilch wesentlich geringer ist als derjenige der Kuhmilch. Während in der Kuhmilch 100-150 γ enthalten sind, lässt sich in der Frauenmilch auf Grund der Absorptionsmethode nur eine Konzentration von 16-52 γ feststellen.

Der Lactoflavingehalt der Frauenmilch ist weitgehend von der Zufuhr von Flavinen in der Nahrung abhängig. Das Flavin der Frauenmilch kommt bis auf geringe kaum messbare Spuren als freies dialysables Flavin vor.

In weiteren Versuchen stellte der gleiche Autor den Gehalt foetaler Organe (Leber, Placenta) an Flavinen fest. Er konnte nachweisen, dass der Vitamin B_2 Gehalt von Foetallebern verschiedenster Schwangerschaftsmonate zwischen 0,6-12,6 γ pro 1 Gramm frischer Substanz schwankt, dass er sich aber meistens zwischen 4-8 γ pro 1 Gramm bewegt. Der Anteil an gebundenem Flavin beträgt zwischen 51,5 und 87 %. Der Gehalt der Placenta an Gesamtflavin beträgt 0,7-5,4 γ pro 1 Gramm frischer Substanz und bewegt sich meistens zwischen 1-3 γ pro 1 Gramm. Der Anteil an gebundenem Flavin beträgt 35-53,6 %.

Um die Ausscheidungsverhältnisse des Flavins beim Neugeborenen festzustellen, wurde durch *Neuweiler* an der Universitätsfrauenklinik Bern bei einer Reihe von männlichen Neugeborenen vom 9-10 Tage (der leichteren Uringewinnung wegen wurden nur Knaben zu diesen

Untersuchungen herangezogen) an, die 24 stündige Flavinausscheidung im Urin bestimmt. Es war wohl ohne weiteres anzunehmen, dass das Vitamin B_2 für den Säugling als Wachstumsvitamin von besonderer Bedeutung ist. Dafür spricht der relativ hohe Gehalt der Milch an Flavinen. Aus den oben erwähnten Untersuchungen ergab sich, dass Säuglinge im allgemeinen recht hohe Gesamtausscheidungswerte aufweisen, die meist höher liegen, als diejenigen Erwachsener. Einen Zusammenhang der Ausscheidungswerte im Urin mit der Entwicklung des Kindes, dessen Grösse und Ernährung, liess sich nicht feststellen. Es erwies sich als gleichgültig, ob die Kinder mit Muttermilch oder nur künstlich mit verdünnter Kuhmilch ernährt wurden.

Zu weiterer Prüfung hat *Neuweiler* auch Belastungsversuche bei diesen Kindern vorgenommen, wie *Emmerie* sie bei Erwachsenen durchgeführt hat. Dabei war es von Interesse festzustellen, ob auch beim Neugeborenen nach Verabreichung grösserer Mengen von Vitamin B_2 ebenfalls mehr Flavin im Urin ausgeschieden wird. Die Dosis, die den Kindern auf einmal gegeben wurde, betrug 500 γ Diese Menge wurde von den Neugeborenen ohne irgendwelche Ernärungsstörungen ertragen. Trinklust, Stühle und das ganze Verhalten der Kinder zeigte keine nennenswerten Veränderungen irgend welcher Art.

Ein Teil der Kinder zeigte nach der ersten Dosis eine hohe Ausscheidung von Vitamin B_2, und zwar fand man ca. 80 % der verabfolgten Menge wieder im Urin. Es wurde dann während zwei Tagen kein Lactoflavin mehr gegeben, worauf die Flavinkonzentration im Urin wiederum auf ungefähr normale Werte sank. Darauf wurde den Kindern längere Zeit täglich 500 γ verabfolgt, und sofort stieg die Ausscheidung im Urin wieder stark an. Dabei konnte der Autor die Beobachtung von *Emmerie* bestätigen, wonach bei längerer Zuführung von Lactoflavin die Ausscheidung eher etwas zurückgeht (Bindung im Organismus, vermehrte Ausscheidung im Stuhl, vermehrter Abbau?). Bei einem weitern Kinde konnte *Neuweiler* nun ein anderes Verhalten konstatieren. Es handelte sich um ein Neugeborenes bei dem trotz ausreichender calorischer Nahrung, ohne jede offensichtliche Ursache, eine schlechte Körpergewichtszunahme bestand, und das auf Lactoflavinverabreichung mit plötzlicher Gewichtszunahme reagierte, ohne Anstieg der Flavinausscheidung.

Der Zweck verliegender Arbeit soll sein, die obengenannten Beobachtungen *Neuweilers* an Hand einer grösseren Zahl von Fällen, nachzuprüfen und einen Beitrag zur Kenntnis der eventuell existierenden und bis jetzt noch nicht beschriebenen B_2 Hypovitaminosen zu erbringen. Deshalb nahmen wir bei einer ersten Gruppe von 18 Neugeborenen (Fälle 1-18) Belastungsversuche vor und bestimmten die Flavinausscheidungsmengen im Urin, und z.Teil im Stuhl bei gleichzeitiger klinischer Beobachtung des Verhaltens der Säuglinge (Körpergewichtszunahme, Trinklust, Stühle, etc.) Bei einer zweiten Gruppe (Fälle 19-43) bestehend aus Neugeborenen, die trotz genügender Calo-

rienzufuhr und Trinkmenge ohne äussere Ursachen an Körpergewicht nicht zunahmen, wurden lediglich klinische Beobachtungen vorgenommen, ohne Berücksichtigung der Ausscheidungsverhältnisse.

Technik der Verabreichung:

Das Lactoflavin wurde den Säuglingen mit der Nahrung vermischt verabfolgt. Es wurde uns durch die Firma Hoffmann-La Roche, Basel in Form von 1 mgr. Tabletten zur Verfügung gestellt. Die Verabreichung geschah, indem man eine halbe Tablette d.h. 500 γ zerdrückte und in 1 Flasche (Schoppen) auflöste. Bei brusternährten Neugeborenen wurde die 500 γ Lactoflavin in etwas Tee aufgelöst und so verabfolgt. In einem Fall (Nr. 1) wurde Lactoflavin auch intramuskulär gegeben, und zwar injizierten wir 1/2 bis 1 ganze sterile Ampulle, wie sie uns durch die Firma Hoffmann Laroche zur Verfügung gestellt wurde. Wir konnten keine Störungen weder lokal noch allgemein nachweisen. 1 Ampulle = 1000 γ

Da das eigentliche Vitamin B_2 nicht durch das Lactoflavin allein, sondern durch dessen Phosphorsäureester dargestellt wird, haben wir uns an chemische Fabricken gewendet, um es von dort zu beziehen, da es sich vorderhand in dieser Form nicht im Handel findet. Eine Lieferung von dort konnte jedoch nicht stattfinden, weil bis heute die Darstellung von Lactoflavinphosphorsäure auf grosse Schwierigkeiten stösst. Tatsächlich gibt *Meerwein* in seiner Inauguraldissertation über Lactoflavin an, verschiedene Methoden zur Darstellung angewandt zu haben. Das Facit aller dieser Untersuchungen war, dass die Lactoflavinphosphorsäure eine schwer zugängliche und heute noch nicht bis in die letzten Einzelheiten aufgeklärte Substanz ist, und dass die vom Autor untersuchten Synthesen noch keineswegs befriedigen.

Wir hätten natürlich Leber- oder Hefeextrakte verabfolgen können, nur wäre die Wirkung nicht eine einwandfreie gewesen, da in diesen nebst Lactoflavin allerlei Vitamine und biologisch wirksame Stoffe enthalten sind. Anderseits möchten wir hier betonen, dass uns die Firma Hoffmann-La Roche, Basel mit ihrem Lactoflavin ein Präparat zur Verfügung stellte, dass wie die obigen Kurven beweisen, vollkommen unschädlich ist für den Säugling und auf dessen Flavinstoffwechsel in sehr günstiger Weise einwirkt.

Es muss allerdings nochmals darauf hingewiesen werden, dass eine B_2 Avitaminose beim Menschen bis heute nicht bekannt ist, und die unbedingte Notwendigkeit der Zufuhr von B_2 nur für gewisse Tiere (Ratte, Hühner) sichergestellt ist. Dessen ungeachtet möchten wir, gestützt auf unsere vorliegende Arbeit mit der vor allem in Amerika verbreiteten Sitte, während den Mahlzeiten ein Hefepräparat, das regelmässig auf den Esstisch kommt, einzunehmen, uns einig erklären, speziell während der Schwangerschaft und der Lactationszeit. Selbstverständlich müsste hierfür ein vitaminreiches möglichst standardisiertes Präparat benutzt werden. Die Tatsache, dass in der

Hefe alle Faktoren des B-Komplexes enthalten sind, würde eine solche regelmässige, wenigstens täglich einmalige Zufuhr besonders wertvoll gestalten, da, wie wir am Anfang dieser Arbeit betont haben, die Teilfaktoren des B-Komplexes eine synergetische, beziehungsweise aktivierende Wirkung bei gleichzeitiger Verabreichung aufweisen.

Zur übersichtlicheren Darstellung der Resultate der Lactoflavinverabreichung bei den von uns beobachteten Fällen, möchten wir nachfolgend die diesbezüglichen Tabellen und Kurven unterbreiten, sowie die von uns zur Kalorienzahlbestimmung benutzte Tabelle.

Kalorienbedarf:

1/4	Lebensjahr	100 - 200	K.	auf	1 Kg.	Körpergewicht
2/4	»	90 - 100	K.	»	1 Kg.	»
3/4	»	80 - 90	K.	»	1 Kg.	»
4/4	»	70 - 80	K.	»	1 Kg.	»

Frühgeburten müssen mehr Kalorien haben, im 1/4 Lebensjahr 120-140 K.

Kaloriengehalt:

100 g.	Kuh- oder Frauenmilch	. . . . .	70 K.
100 g.	7 1/2 % Kondensmilch in Wasser	. . . . .	25 K.
100 g.	10 % » » »	. . . . .	35,5 K.
100 g.	12 % » » »	. . . . .	40 K.
100 g.	15 % » » »	. . . . .	50 K.
100 g.	10 % » » »	mit 5 % Reisschleim	51,5 K.
100 g.	12 % » » »	» 5 % »	57,6 K.
100 g.	15 % » » »	» 5 % »	67 K.
100 g.	12 % » » »	» 7 % »	66,4 K.
100 g.	15 % » » »	» 7 % »	75,5 K.
100 g.	10 % Lacto Veguva	. . . . .	48 K.
100 g.	12 % » »	. . . . .	57,6 K.
100 g.	15 % » »	. . . . .	72 K.
100 g.	5 % Reisschleim	. . . . .	20 K.
1 g.	Nutromalt	. . . . .	4 K.
1 g.	Plasmon	. . . . .	4 K.

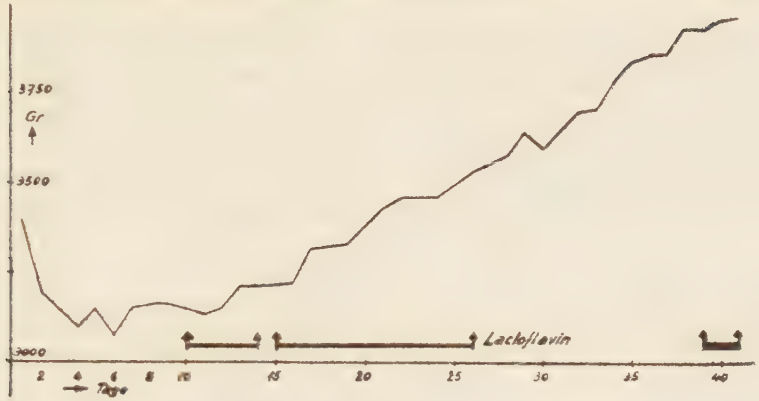
Tabelle 1.

Knabe Hä-Bö. Kr.g. Nr. 353/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
20.4.37	10	480 M, 190 10% K, 5% R	500	130	93	72	
21.4.37	11	» » »	500				
22.4.37	12	» » »	500				
23.4.37	13	» » »	500				
24.4.37	14	» » »	—				
25.4.37	15	» » »	500				
26.4.37	16	» » »	500	130	93	72	
27.4.37	17	450 M, 200 10% K,	500				
28.4.37	18	» » »	500	320	160	50	
29.4.37	19	» » »	500				
30.4.37	20	510 M, 130 10% K,	500	350	167	48	
1.5.37	21	» » »	500 i.m.				
2.5.37	22	» » »	500 »				
3.5.37	23	» » »	500 »	360	135	37	
4.5.37	24	» » »	500 »				
5.5.37	25	360 M, 270 10% K, 1 gr. Plasmon	500 »	380	111	29	
6.5.37	26	» » »	500 »				
7.5.37	27	380 M, 280 » » »	500 »	340	130	38	
8.5.37	28	» » » » »	—				
9.5.37	29	» » » » »	—				
10.5.37	30	» » » » »	—				
11.5.37	31	490 M, 140 » » »	—	365	176	48	
12.5.37	32	» » » » »	—				
13.5.37	33	» » » » »	—				
14.5.37	34	540 M. » » » »	—	370	104	28	
15.5.37	35	» » » » »	—				
16.5.37	36	» » » » »	—				
17.5.37	37	» » » » »	—				
18.5.37	38	530 M, 140 10% K, 5% R	—	280	108	39	
19.5.17	39	» » »	—				
20.5.37	40	» » »	1000 i.m.				
21.5.37	41	» » »	1000 »				
22.5.37	42	» » »	—	330	148	43	

K. = Kondensmilch, M. = Muttermilch, R. = Reisschleim.

Sectio Caesarea wegen schräg-verengtem Becken. Hgl. 63/70.



Gute Zunahme nach Gewichtsstillstand.
Nach Belastung dauernde Steigerung der Ausscheidung.

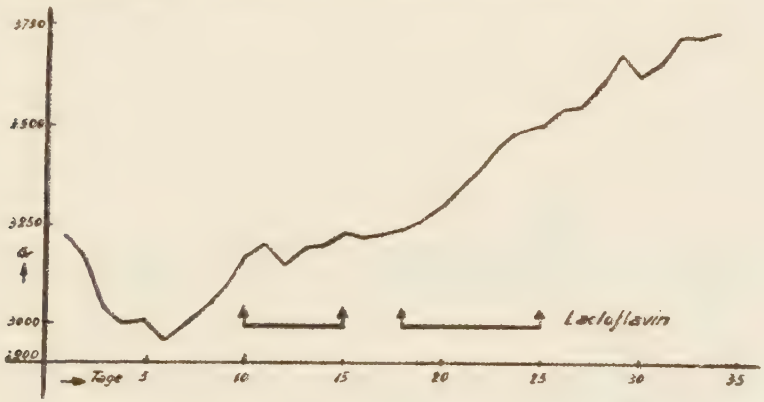
Tabelle 2.

Knabe In-Sie. Kr.G.Nr.Fr. 378/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
2.5.37	18	600 12 % K. 5 % R	500				
3.5.37	19	» »	500				
4.5.37	20	» »	500				
5.5.37	21	» »	500	350	279	80	

K. = Kondensmilch. R. = Reisschleim.

II reine Steisslage Hgl. 60/70 Mastitis beidseits = incidiert.



Gute Belastung, gute Kurve.

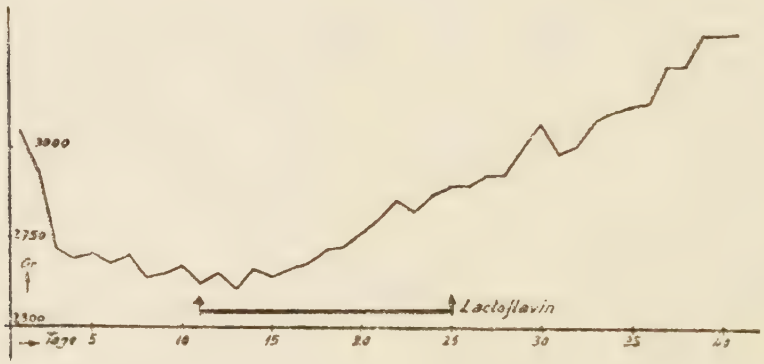
Tabelle 3.

Knabe Str.-Ste. Kr.G.Nr.Fr. 453/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
19.5.37	11	600 12 % K, 5 % R	500				
20.5.37	12	» »	500				
21.5.37	13	» 10 % K, »	500		82	25	
22.5.37	14	» »	500	325	151	51	
23.5.37	15	» »	500	295			
24.5.37	16	» »	500		168	42	
25.5.37	17	» »	500	400			
26.5.37	18	» »	500				
27.5.37	19	» »	500		87	24	
28.5.37	20	» »	500	365			
29.5.37	21	» »	500				
30.5.37	22	» »	500				
31.5.37	23	» »	500		102	31	
1.6.37	24	» »	—	330			
2.6.37	25	» »	—				226

K. = Kondensmilch, R. = Reisschleim.

Ulcera cruris, Endometritis, Psychose,
Hgl. 45/70.



Hgl. 75/70 — 95/70.
Schlechte Ausscheidung, auch nach Belastung geringradige Erhöhung. Sehr gute Wirkung auf die Gewichtskurve.

Tabelle 4.

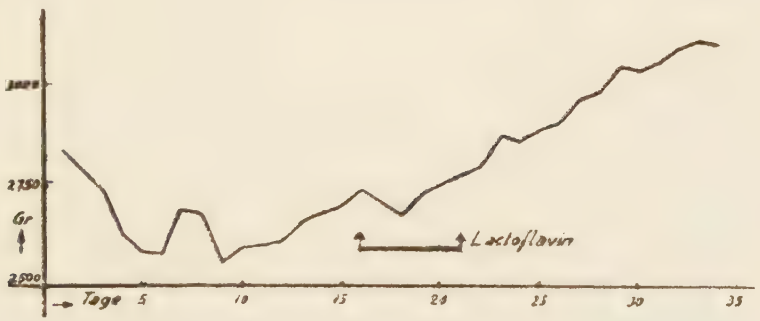
Knabe Ha. Kr.G.Nr. Kl. 85/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
27.5.37	13	580 10 % K, 5 % R	—	240	58	24	
28.5.37	14	» »	—				
29.5.37	15	» »	—				
30.5.37	16	» »	500				
31.5.37	17	» »	500	300	243	81	
1.6.37	18	» »	500				68
2.6.37	19	» »	500				
3.6.37	20	600 » »	500	360	147	41	

K. = Kondensmilch, R. = Reisschleim.

Mastis rechts.

Hgl.?



Hgl. 110/70.

Gute Wirkung auf Gewichtskurve.

Tabelle 5.

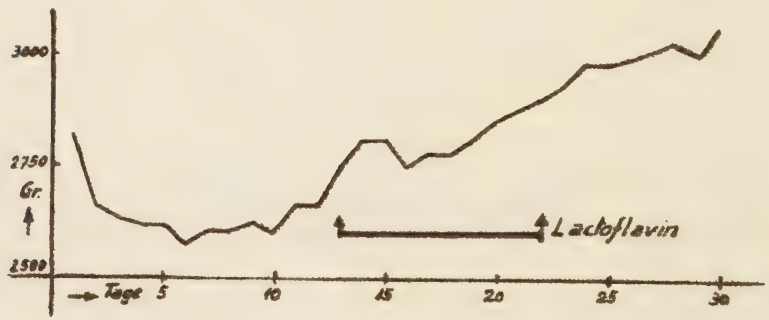
Knabe Su-Ny. Kr.Nr.Fr. 497/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
28.5.37	11	50 M, 530 10% K,	—	305	79	26	
29.5.37	12	» »	—				
30.5.37	13	» »	500				
31.5.37	14	70 M, 490 12% K, 5% R	500	260	106	41	
1.6.37	15	» » »	500				34
2.6.37	16	» » »	500				
3.6.37	17	560 12% K, »	500	270	193	71	
4.6.37	18	» »	500				
5.6.37	19	» »	500				
6.6.37	20	» »	500				
7.6.37	21	» »	500	340	204	60	ca 300 Fluores-zenz sehr stark

K. = Kondensmilch, M. = Muttermilch, R. = Reisschleim.

IV. Para II reine Steisslage, Zahnabszess.

Hgl. 60/70.



Gute Ausscheidung. Effekt auf die Kurve nicht überzeugend.

Tabelle 6.

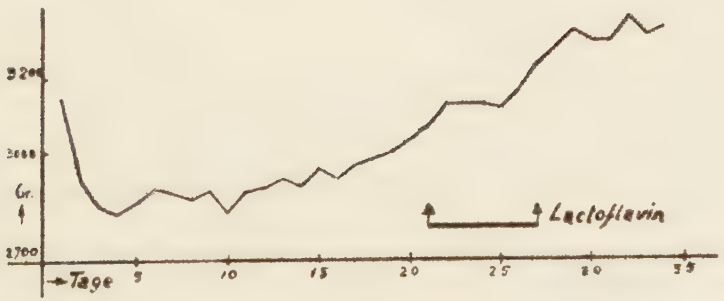
Knabe Bi. Kr.G.Nr.K!. 86/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
2.6.37	18	640 M,	—	250	43	17	
3.6.37	19	»	500				
4.6.37	20	270 M, 390 10% K, 5% R	500	380	153	40	
5.6.37	21	» » »	500				
6.6.37	22	» » »	500				
7.6.37	23	170 M, 480 10% K, »	500	295	251	85	Spuren mässige Fluores-zenz
8.6.37	24	» » »	500				

K. = Kondensmilch. M. = Muttermilch, R. = Reisschleim.

I. Para.

Hgl. 70/70.



Hgl. 110/70. Wirkung gut?

Tabelle 7.

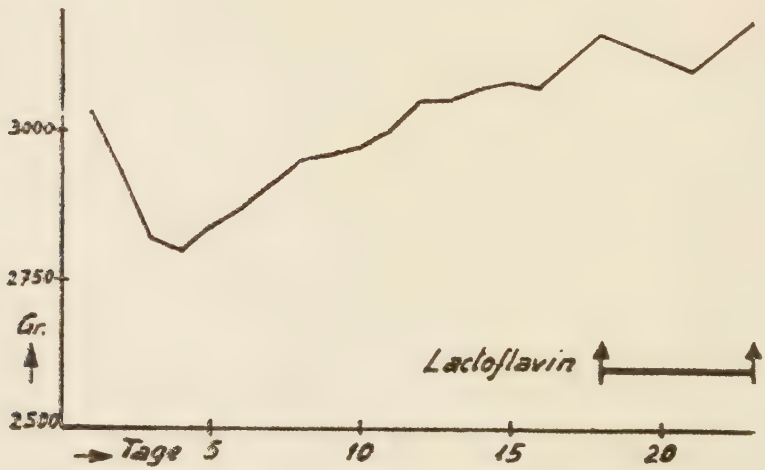
Knabe Hü-Je Kr.G.Nr.Fr. 495/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
2.6.37	17	480 M,	—	270	62	23	
3.6.37	18	»	500				
4.6.37	19	590 M,	500	210	111	56	
5.6.37	20	»	500				
6.6.37	21	»	500				
7.6.37	22	480 M,	500	240	128	53	50 Fluores-zenz mässige.

M. = Muttermilch.

II. Para Cholecystitis.

Hgl. 60/70.



Hgl. 105/70. Nicht besonders.

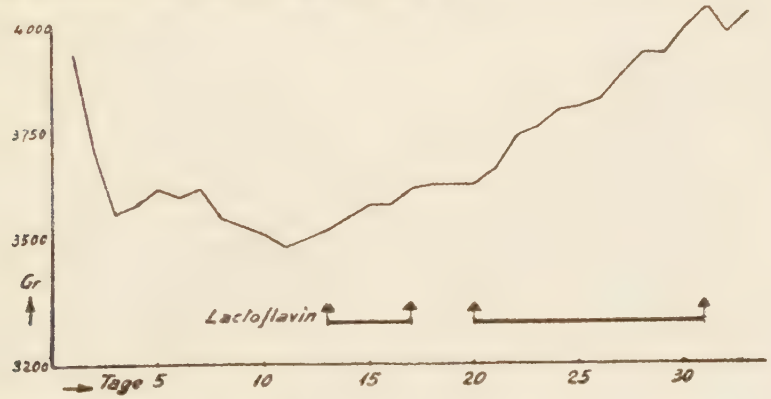
Tabelle 8.

Knabe Zü-Gi. Kr.G.Nr.Fr. 300/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
2.6.37	12	80 M, 570 10% K, 5% R	—	225	115	51	
3.6.37	13	» » »	500				
4.6.37	14	» » »	500	320	256	80	
5.6.37	15	» » »	500				
6.6.37	16	» » »	500				
7.6.37	17	» 570 12% K, »	—	345	380	110	u. 50 Fl. Sp.
8.6.37	18	» » »	—				
9.6.37	19	» » »	—				
10.6.37	20	» » »	500				
11.6.37	21	30 M, 630 12% K, »	500	290	195	67	Spuren
12.6.37	22	» » »	500				
13.6.37	23	» » »	500				
14.6.37	24	» » »	500				
15.6.37	25	» » »	500				
16.6.37	26	» » »	500				
17.6.37	27	» » »	500				
18.6.37	28	» » »	500				
19.6.37	29	» » »	500				
20.6.37	30	» » »	500				
21.6.37	31	» 650 12% K, » 10 gr. Fruchtsaft	—	380	505	133	Fl.Spuren
22.6.37	32	» » »	—				
23.6.37	33	» » »	—				
24.6.37	34	» » » 15 gr. Fruchtsaft	—	345	229	66	ca. 10 Fluores. mässig.

K. = Kondensmilch, M. = Muttermilch, R. = Reisschleim.

Sectio caesarea cervicalis wegen engem Becken + Sterilisation.



auf Lactoflavin guter Anstieg

Tabelle 9.

Knabe Ca-Gr. Kr.G.Nr.Fr. 496/37.

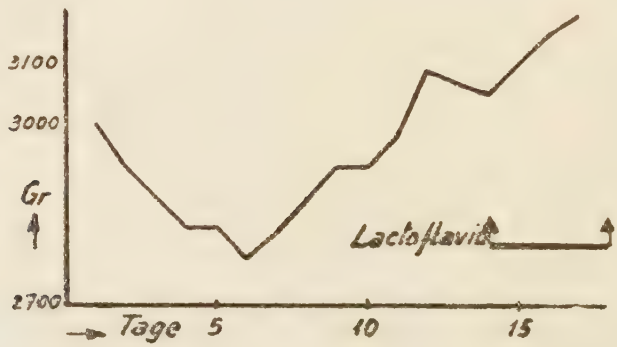
Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
3.6.37	13	230 M, 370 10% K, 5% R	—	235	93	40	
4.6.37	14	» » »	500				
5.6.37	15	290 M, 310 » »	500	360	165	46	
6.6.37	16	» » »	500				
7.6.37	17	260 M, 340 » »	500	300	109	36	ca. 15 Fluores. schwach grünliche Spuren.

K. = Kondensmilch, M. = Muttermilch, R. = Reisschleim.

I. Para.

Uebertragung, Atonische Blutung, sekundäre Anaemie, Endometritis.

Hgl. 45/70.



Hgl. 110/70. Gute Kurve.

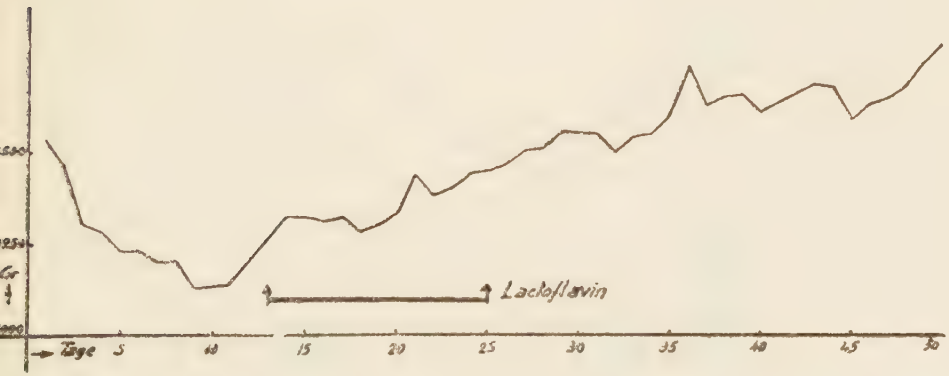
Tabelle 10.

Knabe Stra. Kr.G.Nr.Kl. 94/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
10.6.37	10	420 M, 110 10% K,	—	240	48	20	20 Fl. Sp.
11.6.37	11	» »	—				
12.6.37	12	» »	—				
13.6.37	13	» »	500				
14.6.37	14	120 M, 450 12% K, 5% R	500	190	42	22	Spuren
15.6.37	15	» » »	500				Fl.g.schw.
16.6.37	16	» » »	500				
17.6.37	17	— 560 12% K, »	500	215	254	118	Fl.Spuren
18.6.37	18	— » »	500				
19.6.37	19	— » »	500				
20.6.37	20	— » »	500				
21.6.37	21	— » »	500				
22.6.37	22	220 M. 350 12% K.	500	275	448	163	Fl.Spuren

K. = Kondensmilch. M. = Muttermilch, R. = Reisschleim.

I. Para. Atonische Nachgeburtsblutung, Endometritis, Mastitis incipiens.
Hgl. 40/70.



Hgl. 115/70. Auf Lactoflavin unwesentliche Besserung.

Tabelle 11.

Knabe Bla-Zi. Kr.G.Nr.Fr. 546/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
11.6.37	12	650 12 % K, 5 % R	—	300	134	45	Fl.Spuren
12.6.37	13	» »	—				
13.6.37	14	» »	500				
14.6.37	15	» »	500	190	155	82	ca. 15 Fl.mässig

K. = Kondensmilch, R. = Reisschleim.

I. Para. Endometritis.

Hgl. 55/70.

Hgl. 105/70. Nichts besonderes.

Tabelle 12.

Knabe Bau-Sta. Kr.G.Nr.Fr. 483/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
17.6.37	13	300 M, 290 10% K, 5% R	—	285	33	12	Fl.Spuren
18.6.37	14	» » » »	—				
19.6.37	15	» » » »	—				
20.6.37	16	» » » »	500				
21.6.37	17	260 M, 390 10% K, »	500	390	176	45	Fl.Spuren

K. = Kondensmilch, M. = Muttermilch, R. = Reisschleim.

I. Para. Endometritis.

Hgl. 65/70.

Hgl. 80/70. Kein nennenswerter Effekt?

Tabelle 13.

Knabe Loo. Kr.G.Nr.Kl. 80/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
18.6.37	11	270 M, 290 10% K, 5% R	—	250	75	30	Fl.Spuren
19.6.37	12	» » »	—				
20.6.37	13	» » »	500				
21.6.37	14	260 M, 300 10% K, »	500	300	99	33	»
22.6.37	15	» » »	500				
23.6.37	16	» » »	500				
24.6.37	17	130 M, 500 10% K, »	500	255	144	56	»
25.6.37	18	» » »	500				
26.6.37	19	» » »	500				
27.6.37	20	» » »	500				
28.6.37	21	» 520 10% K, »	500	275	171	62	»

K. = Kondensmilch, M. = Muttermilch, R. = Reisschleim.

I. Para. Epilepsie.

Hgl. 55/70 — 70/70.

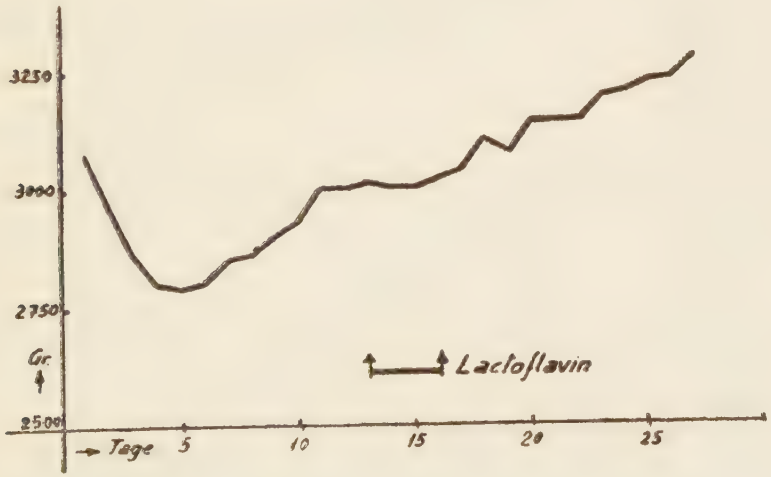
Hgl. 100/70. Auf Lactoflavin Besserung.

Tabelle 14.

Knabe Str-Flü. Kr.C.Nr.Fr. 603/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
28.6.37	12	600 10% K. 5% R	—	290	99	34	Spuren
29.6.37	13	» »	500				
30.6.37	14	» »	500	190	262	138	»
1.7.37	15	» »	500				
2.7.37	16	» »	—	275	264	96	»

I. Para. Zange tiefer Querstand.
Endometritis purul. Pyelitis.
Hgl. 45/70.



Hgl. 80/70.
Kurve zuerst gut, dann Abflachung.
Auf Lactoflavin rasche Zunahme.

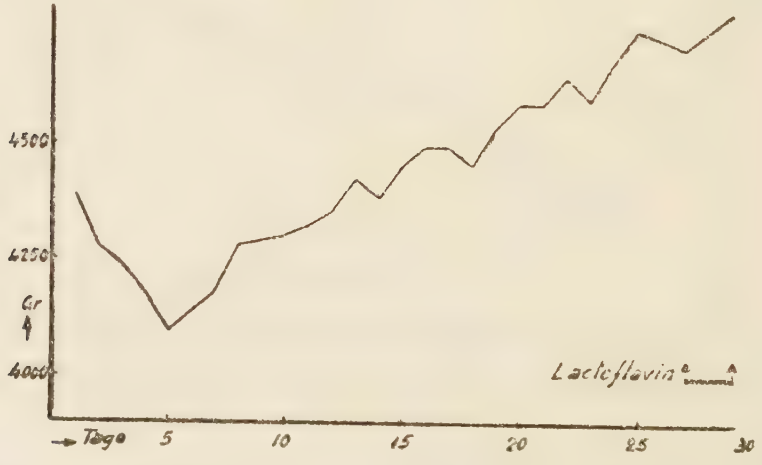
Tabelle 15.

Knabe Lü-Jo Kr.G.Nr.Fr. 576/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
4.7.37	27	40 M, 630 12% K, 5% R	500				
5.7.37	28	» » »	500	360	367	102	
6.7.37	29	30 M, 750 12% K. »	500	410	312	67	ca. 63

K. = Kondensmilch, M. = Muttermilch, R. = Reisschleim

I. Para. Credé. Thrombophlebitis
Hgl. 42/70.



Hgl. 90/70. Wirkung?

Tabelle 16.

Knabe Me. Kr.G.Nr.Kl. 111/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
7.7.37	12	470 M, 60 10% K, 5% R	—	180	39	22	Fl.Spuren
8.7.37	13	» » »	500				
9.7.37	14	300 M, 220 10% K, »	500	180	84	47	»
10.7.37	15	» » »	500				
11.7.37	16	» » »	500				
12.7.37	17	180 M, 380 10% K, »	500	290	165	57	»
13.7.37	18	» » »	500				
14.7.37	19	240 M, 320 10% K, »	500	240	185	77	»
15.7.37	20	» » »	500				
16.7.37	21	190 M, 370 10% K, »	500	280	186	66	»
17.7.37	22	» » »	500				
18.7.37	23	» » »	500				
19.7.37	24	» » »	500				
20.7.37	25	» » »	500				
21.7.37	26	— 660 10% K, »	—	320	282	82	»

K. = Kondensmilch, M. = Muttermilch, R. = Reisschleim.

I. Para. Sectio wegen verengtem Becken.
Hgl.?

Hgl. 85/70. Auf Lactoflavin Besserung der Gewichtskurve.

Tabelle 17.

Knabe Za-Pe Kr.G.Nr.Fr. 616/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
7.7.37	17	280 M, 320 12% K, 5% R	—	205	79	39	Fl.Spuren
8.7.37	18	» » »	500				
9.7.37	19	260 M, 340 12% K, »	500	160	163	102	»
10.7.37	20	» » »	500				
11.7.37	21	» » »	500	245			
12.7.37	22	» » »	500		179	72	»

K. = Kondensmilch, M. = Muttermilch, R. = Reisschleim

III. Para. Mastitis links.
Hgl. 55/70.

Hgl. 80/70. Auf Lactoflavin Besserung der Gewichtszunahme.

Tabelle 18.

KnabeHi-Mo. Kr.G.Nr.Fr. 640/37.

Datum	*Alter Tag*	*Nahrung*	*Lacto-flavin per os in γ*	*Urin-menge 24 St.*	*Lactoflavin*		
					Gesamt-aussch. 24 St.	*in γ pro 100 cc*	*im Stuhl in γ*
14.7.37	11	200 M. 300 10% K. 5% R	—	120	103	86	Fl.Spuren
15.7.37	12	» » »	500				
16.7.37	13	160 M. 320 10% K. »	500	225	52	23	»
17.7.37	14	» » »	500				
18.7.37	15	» » »	500				
19.7.37	16	— 560 10% K. »	—	280	291	104	Fl.zl.stark

K. = Kondensmilch, M. = Muttermilch, R. = Reisschleim.

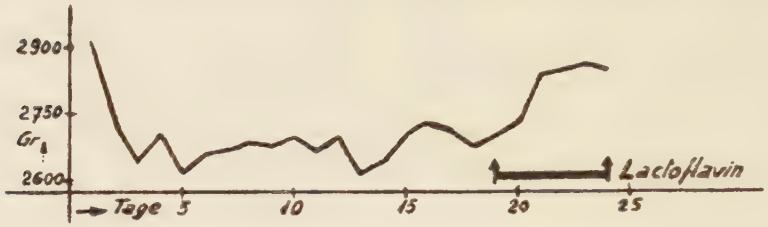
IV. Para. Sectio caesarea wegen Placenta praevia marginalis und Madlener.

Hgl. 50/70.

Hgl. 80/70. Gute Ausscheidung, gute Kurve.

Fall 19. Knabe J. Kr.G.N. Kl. 63/1937.

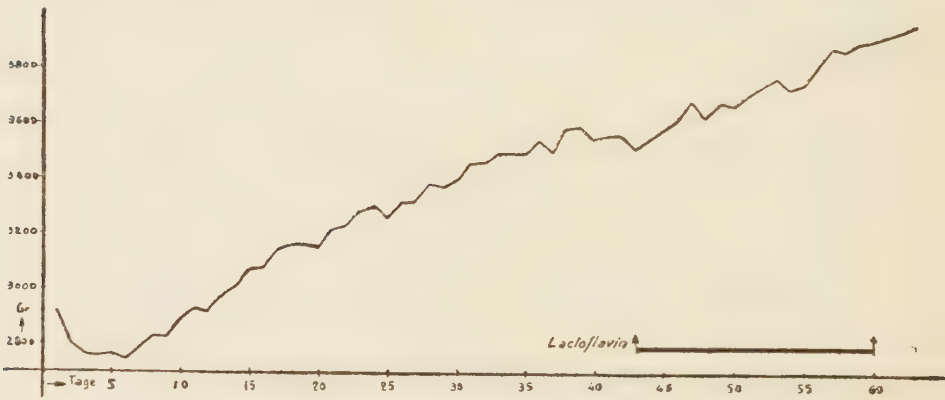
Sectio wegen schräg und allgemein verengtem Becken.



Hgl. 80/70 Ernährung künstlich: 560 ccm 12 % K. mit 5 % R. = Kal. 306 Prompte, jedoch kurze Zeit andauernde Gewichtszunahme Kurze Beobachtungsdauer.

Fall 20. Knabe N. Kr.G.N. Kl. 91/1937.

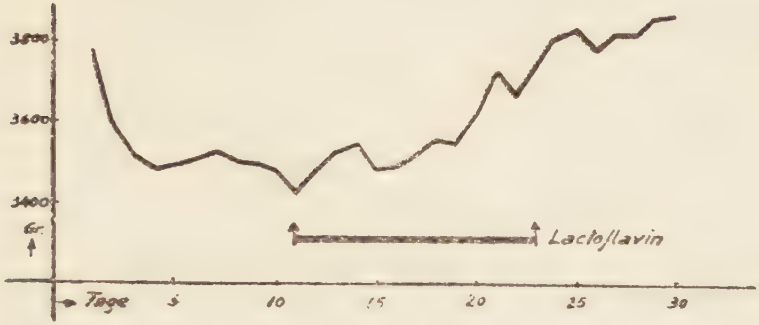
Gonorrhoe der Mutter.



Hgl. 80/70 Ernährung künstlich: 650 ccm 12 % K. mit 7,5 % R. = Kal. 431. Nach Wachstumsstillstand auf Lactoflavin, prompte, dauernde Gewichtszunahme.

Fall 21. Knabe Ny. Kr.G.N. Kl. 102/1937.

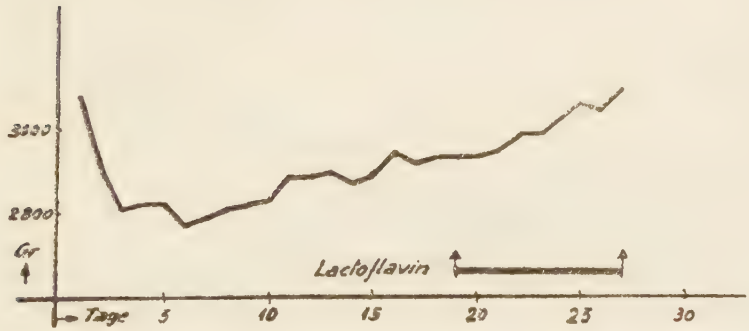
Pyelitis der Mutter.



Hgl. 97/70 Ernährung künstlich: 650 ccm 12 % K. mit 5 % R. = Kal. 374. Schöne Körpergewichtszunahme.

Fall 22. Knabe Hä. Kr.G.N. Kl. 129/1937.

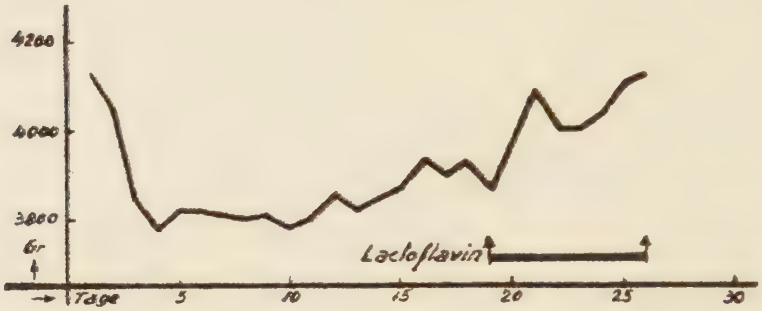
Sectio caesarea wegen engem Becken.



Hgl. 76/70 Ernährung künstlich: 600 ccm 12 % K. mit 5 % R. = Kal. 345. Nach Wachstumsstillstand auf Lactoflavin kontinuierliche Zunahme.

Fall 23. Knabe J. Kr.G.N. Kl. 202/1937

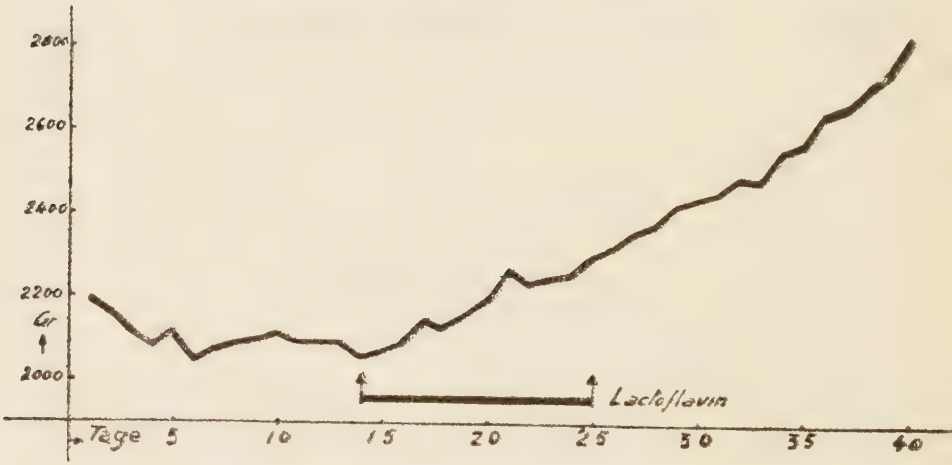
(Schweinerotlauf? der Mutter).



Hgl. ? Ernährung künstlich: 650 ccm 12 % K. mit 5 % R. = Kal. 374. Prompte Gewichtszunahme nach Lactoflavin.

Fall 24. Mädchen Lü-Bö. Kr.G.N. Fr. 563/1937.

(Cystopyelitis gravidarum der Mutter).

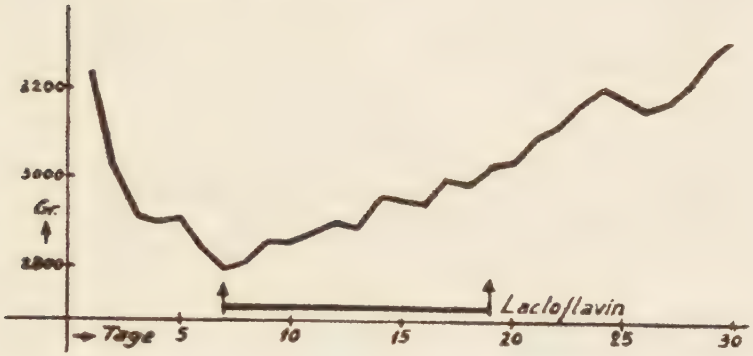


Hgl. ? Ernährung künstlich: 500 ccm 10 % K. mit 5 % R. = Kal. 357.

Prompte, sehr schöne kontinuierliche Zunahme.

Fall 25. Mädchen v.Al.-v.-Al. Kr.G.N. Fr. 602/1937.
Zwillingsschwester asphyktisch, nicht wiederbelebt: ☆

(Mutter: Hypertonie, Oedeme, Asthma mit hoher Eosinophilie und ausgedehntem urticariellem Exanthem, Cystitis, Myocarditis).



Hgl. ? Nahrung: zuerst gemischt: 480 ccm 10 % K. mit 5 % R. + 50 Mm = 262 Kal.
dann künstlich: 600 ccm 10 % mit 5 % R. = Kal. 309.
Schöne Zunahme nach Lactoflavin.

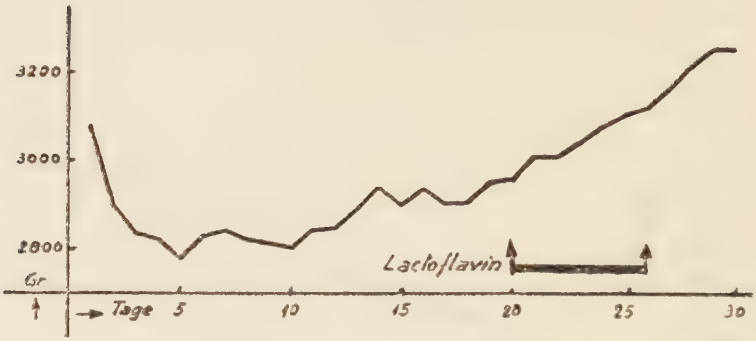
Fall 26. Knabe Ey-Ge. Kr.G.N. Fr. 608/1937.

Mutter Ikterus im Wochenbett.

Ernährung künstlich: 600 ccm 12 % K. mit 5 % R. = Kal. 346.
Prompte Gewichtszunahme nach Lactoflavin.

Fall 27. Mädchen Wa.-Bä. Kr.G.N. Fr. 637/1937.

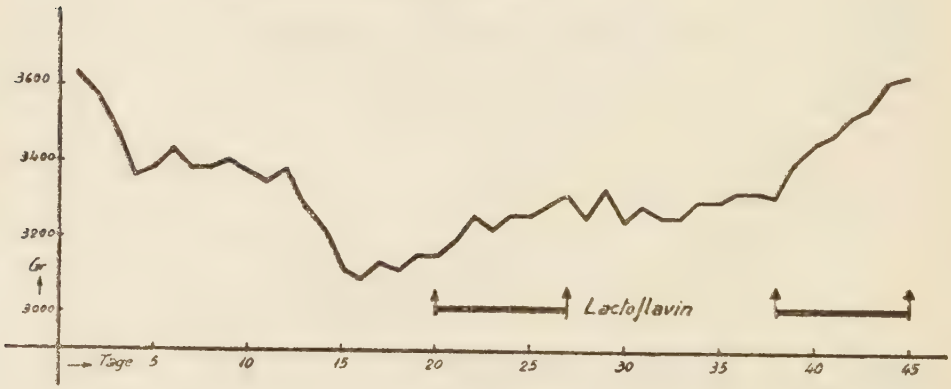
Mutter Anaemie und Albuminurie.



Hgl. 90/70 Ernährung künstlich. 580 ccm 12 % K. mit 5 % R. = Kal. 333.
Schöne prompte Gewichtszunahme auf Lactoflavin.

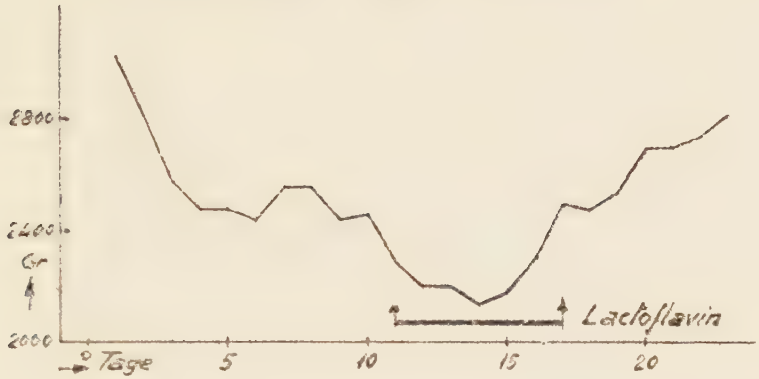
Fall 28. Mädchen Zb-Sch. Kr.G.N. Fr. 649/1937.

Mutter: mächtige Oedeme.



Hgl. 90/70 Ernährung künstlich: 600 ccm 12 % K. = Kal. 240.
dann: 620 ccm 12 % K. mit 7,5 % R. = Kal. 412.
Das zweite Mal als Kalorienzahl genügend, schöne steile Zunahme.

Fall 29. Mädchen Wü-Br. Kr.G.N. Fr. 662/1937.



Ernährung künstlich: 470 ccm 12 % K. = Kal. 288.

Prompte steile Zunahme.

Fall 30. KnabeWü.-Za. Kr.G.N. Fr. 668/1937.

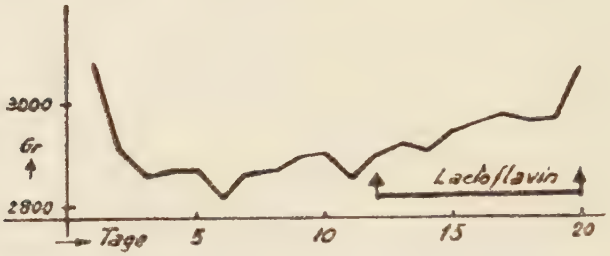
Mutter hochgradige Anaemie: 30/70.

Hgl. 95/70 Ernährung künstlich z.T.: 580 ccm 10 % K. mit 5 % R. + 40 Muttermilch Kalk. 316.

Keine Wirkung; jedoch zuwenig Kalorien.

Fall 31. Mädchen Mo.-Fu. Kr.G.N. Fr. 682/1937

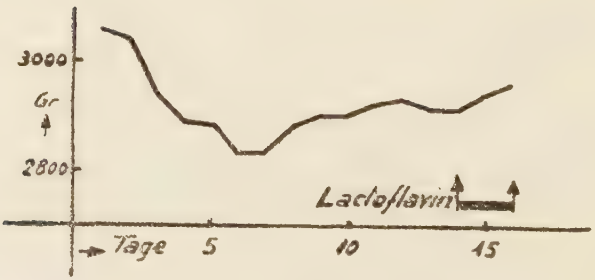
Cystopyelitis der Mutter.



Hgl. 75/70 Ernährung: Brust: 500 ccm = 350 Kal.

Nur langsame Zunahme!

Fall 32. Mädchen On.-Le. Kr.G.N. Fr. 688/1937



Hgl. 100/70 Ernährung Brust: 450 ccm = Kal. 315.

Zu kurze Beobachtung! Auf Lactoflavin Zunahme!

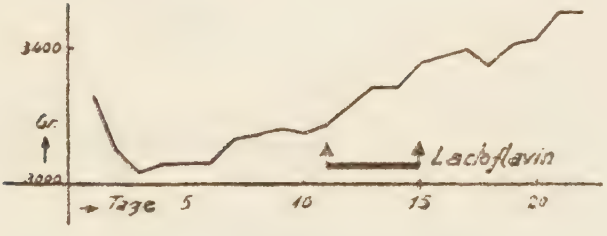
Fall 33. Mädchen Gro.-Ro. Kr.G.N. Fr. 689/1937.

Steisslage: Asphyxie II°

Hgl. 98/70 Ernährung künstlich: 590 ccm. 12 % K. mit 5 % R. = Kal. 346.

Leichte Zunahme; jedoch zu kurze Beobachtung.

Fall 34. Knabe Kä.-Be. Kr.G.N. Fr. 690/1937.

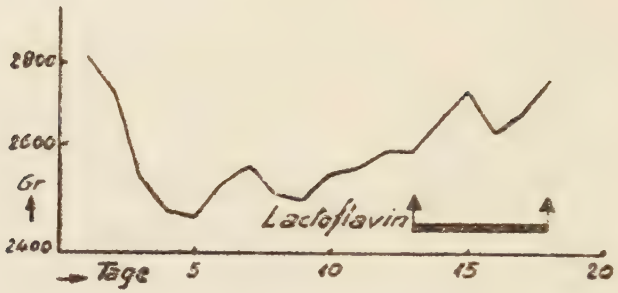


Ernährung Brust: 480 ccm = Kal. 336.

Schöne Zunahme, dabei nur 3 Tage Lactoflavin.

Fall 35. Knabe Rü.-Ae. Kr.G.N. Fr. 693/1937.

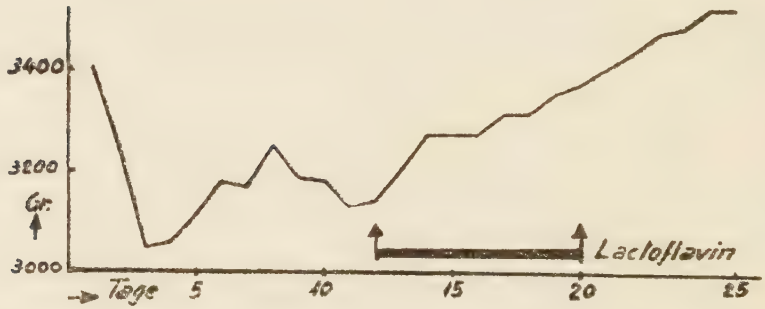
Anaemie der Mutter.



Hgl. 108/70 Ernährung künsthch: 560 ccm 12 % K. = Kal. 224. Prompte Zunahme, jedoch nicht lang andauernde: zu wenig Kalorien!

Fall 36. Knabe Ha.-Fe. Kr.G.N. Fr. 748/1937.

2. dorsoposteriore Querlage = Wendung auf Fuss, Incisionen am Muttermund, Extraktion, manuelle Placentalösung.

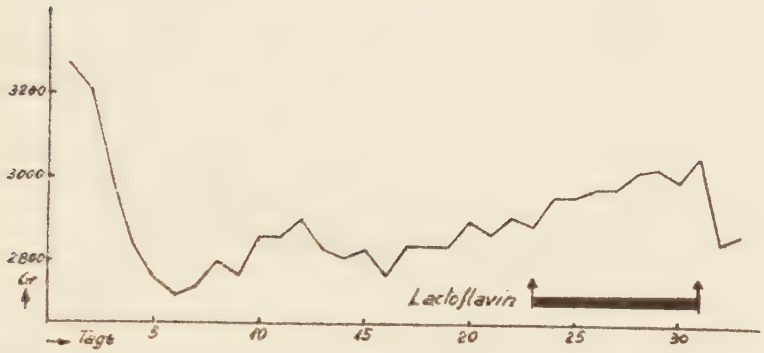


Hgl. 70/70 Ernährung gemischt: 180 Frauenmilch + 430 ccm 10 % K. mit 5 % R. = Kal. 353.

Schöne, prompte steile Zunahme.

Fall 37. Knabe Jä. Kr.G.N. Kl. 166/1937.

Mastitis der Mutter.

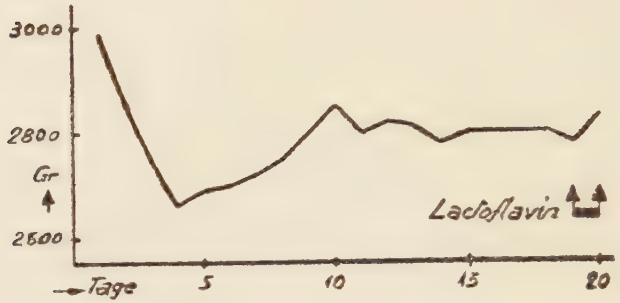


Hgl. 100/70 Ernährung gemischt = 220 Frauenmilch + 440 ccm 10 % K. = Kal. 381.

Exitus an eitriger Pneumonie der linken Lunge: Staphylo- und Streptokokken.

Fall 38. Mädchen Gu.-Et. Kr.G.N. Fr. 1153/1937.

Anaemie der Mutter.

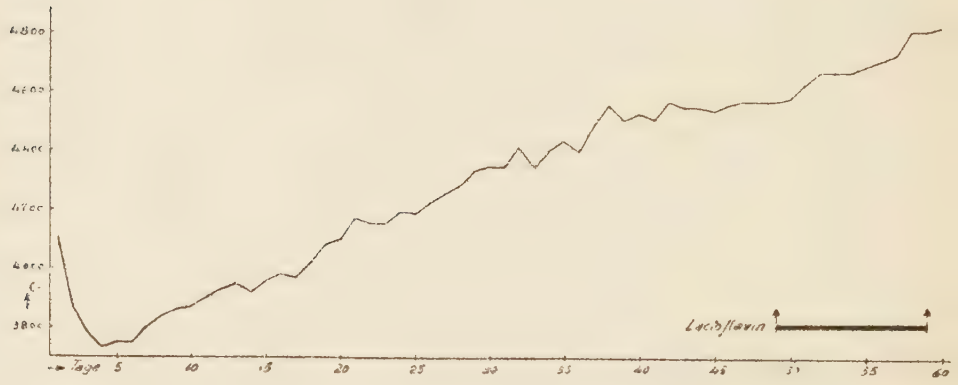


Ernährung gemischt = 20 gr. Muttermilch + 530 ccm 10 % K. mit 5 % R. = Kal. 287.

Prompte Zunahme, jedoch nur 1 Tag Beobachtung!

Fall 39. Knabe Hä.-Zw. Kr.G.N. Fr. 1180/1937.

Manuelle Placentalösung.



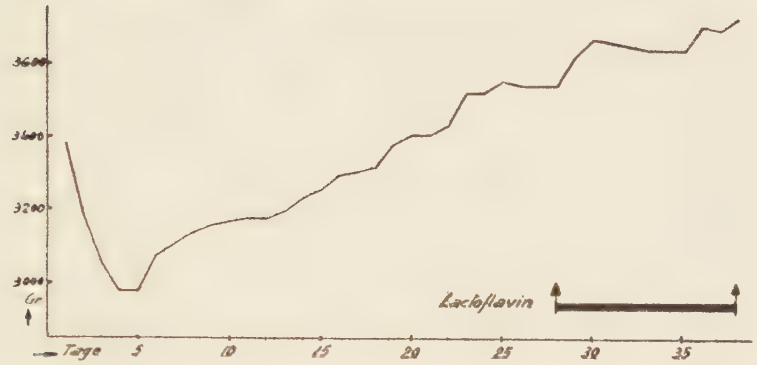
Hgl. 60/70 Ernährung Brust = 650 = Kal. 455.

Abscess hinter dem r. Sternocleidomastoideus: Hygroma colli? Kiemengangcyste?

Gute Gewichtszunahme auf Lactoflavin.

Fall 40. Knabe We.Ku. Kr.G.N. Fr. 1188/1937.

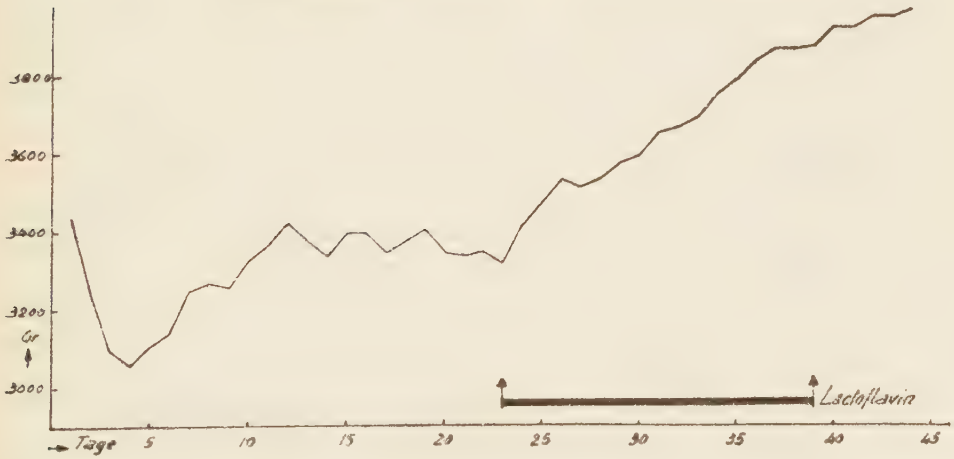
Mutter Endometritis gonorrhoica.



Hgl. 85/70 Ernährung Brust = 480 ccm = 336.
Prompte, jedoch kurzdauernde Zunahme. Zu wenig Kalorien.

Fall 41. Knabe Ho.-Me. Kr.G.N. Fr. 1206/1937.

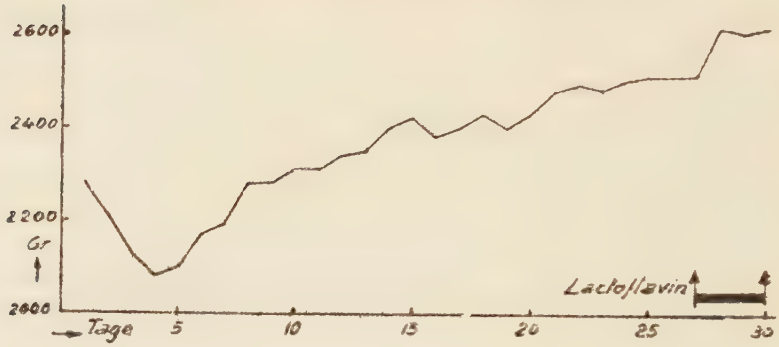
Sectio caesarea wegen Beckenanomalie (Conj.vera = 9 cm) Mastitis.



Hgl. 69/70 Ernährung künstlich = 700 ccm 12 % K. — 5 % R. = 403 Kal.
Prompte, steile Zunahme der Gewichtskurve.

Fall 42. Mädchen Et.-Mo. Kr.G.N. Fr. 73/1938.

Mutter: Cystitis, Tachycardie, Furunkel am Gesäss.



Hgl. 87/70. Ernährung Brust = 400 ccm = Kal. 280

Prompte Zunahme, jedoch zu kurze Beobachtungszeit.

Fall 43. Knabe Wö-Si. Kr.G.N. Fr. 78/1938.

Hgl. 85/70 Ernährung Brust = 480 ccm = Kal. 336.

Nur leichte Zunahme, jedoch kurze Beobachtungszeit.

Anschliessend möchten wir nun einige kritische Bemerkungen ueber unsere Ergebnisse folgen lassen.

Bei näherer Betrachtung der Ausscheidungsverhältnisse ist es auffällig, dass bei den Fällen mit grosser Lactoflavinausscheidung kein wesentlicher Einfluss auf die Körpergewichtszunahme des Säuglings zu beobachten ist (vide z.B. Kurve Nr. 5 und 10). Anderseits ist zu betonen, dass unbedingt eine genügende Kalorienmenge zugeführt werden muss, um einen günstigen Erfolg der Lactoflavinverabreichung zu beobachten. Neugeborene, die trotz Zufuhr einer calorisch genügenden Milch nicht gedeihen, zeigen auf Beigabe von Lactoflavin oft eine Gewichtszunahme (vide Kurve Nr. 2, 28, 35, 40). Speziell bei Fall 28 ist dies schön zu sehen. Tatsächlich ist bei der ersten Lactoflavinverabreichung kein wesentlicher Einfluss auf die Gewichtszunahme nachweisbar, und dabei erhielt der Säugling nur 240 Kalorien auf ein Körpergewicht von 3200 gr. statt den minimalen Bedarf von 320. Eine calorisch genügende Nahrung allein brachte keine Veränderung. Bei der zweiten Verabreichung am 38. Tage reagierte der Säugling auf die Lactoflavinzufuhr mit plötzlicher rascher Körpergewichtszunahme.

Wenn man sich nun überlegt, weshalb eine so geringe Ausscheidung des Lactoflavins, speziell bei den günstig reagierenden Fällen, vorliegt, so kann man 3 verschiedene Ursachen in Betracht ziehen:

I. Der vermehrte Bedarf.
II. Der vermehrte Verbrauch, infolge einer spezifisch dynamischen Wirkung der vermehrten, überreichlichen Lactoflavinzufuhr, wie es von Eiweiss bekannt ist, und wie es *Wachholder* für das Vitamin C nachgewiesen hat.
III. Eine eventuelle Speicherung in den innern Organen (Leber?).

Anderseits ist die grosse Lactoflavinausscheidung im Stuhl auffallend (Tabelle Nr. 3, 4, 5, 7, 15). Letzteres würde auf eine schlechte Resorption von Seiten des Darmtraktus hinweisen. Interessant ist es, dass bei Fall 5, neben einer Lactoflavinausscheidung im Urin von 204 γ auch eine von 300 γ im Stuhl besteht, so dass die gesamte Zufuhr von 500 γ ausgeschieden wird. Es würde also neben einer schlechten Resorption auch noch eine fehlende Verwertung bestehen, sei es durch eine Störung des Lactoflavinstoffwechsels oder genügender Versorgung des Organismus mit Lactoflavin. Für letzteres würde die Tatsache sprechen, dass gar keine Wirkung auf die Gewichtskurve feststellbar ist: es würde also keine Hypovitaminose vorliegen.

Aus obigen Kurven, speziell aus jenen der Fälle 1, 2, 3, 8, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 34, 36, 39, 41 ist eine deutliche günstige Wirkung der Lactoflavinverabreichung auf das Wachstum der Säuglinge feststellbar. Von vorneherein war zu erwarten, dass nicht in allen Fällen eine Besserung eintreten konnte; letztere war ja nur bei denjenigen Säuglingen wahrscheinlich, die abgesehen von einem vermutlich durch defizitären Vitamin B_2 Stoffwechsel bedingten Wachstumstillstand, keine andere Komplikationen zeigten.

Nun kann aber Wachstumstillstand auch aus unzähligen andern Ursachen, die mit einer B_2 Hypovitaminose nichts zu tun haben, eintreten. Ferner ist zu sagen, dass die für das Gedeihen der Säuglinge notwendige Calorienzahl rein empirisch festgestellt wurde, und dass die verschiedenen Milchsorten nicht immer die tabellarisch zu vermutende Calorienzahl aufweisen. Wir sehen oft sonst ganz gesunde Säuglinge, die trotz mehr als ausreichender Calorienzufuhr, wenigstens vorübergehend nicht gedeihen, und umgekehrt andere, die trotz errechneter ungenügender Calorienzahl gut an Körpergewicht zunehmen. Bei letzteren ist jedoch zu bemerken, dass es sich fast immer um brusternährte Kinder handelt. In diesen Fällen kann man ohne weiteres annehmen, dass die betreffende Muttermilch viel calorienreicher ist, als man an Hand der Durchschnittswerte rechnen kann. Dazu kommt die mehr oder weniger gute Resorption von Seiten des Magen-Darmtraktus des Säuglings, konstitutionelle Faktoren, Aussenweltverhältnisse und anderes mehr. Wenn man dies alles berücksichtigt, muss gestützt auf unsere Erfolge doch die Existenz von B_2Hypovitaminosen wenigstens für einzelne Fälle angenommen werden.

Da bei einem Teil der gut reagierenden Fälle andere Verhältnisse der Lactoflavinausscheidung bestehen und zwar im Sinne einer Retention von Lactoflavin, darf man wohl annehmen, dass die Lactoflavinverabreichung und das plötzliche Wiedereinsetzen des Körperwachstums kein zufälliges Zusammentreffen bedeuten. Ferner kann man rein klinisch beobachten, dass die gut ansprechenden Fälle ein ganz anderes Verhalten zeigen, als die übrigen. Sie fallen dem Beobachter dadurch auf, dass sie sofort nach Lactoflavinzufuhr lebhafter werden, ein besser Aussehen bekommen, eine Normalisierung des Turgors der Haut nebst Schwinden der Trinkfaulheit zeigen.

Nach *Stepp* ist es wahrscheinlich, dass auch bei Vitamin B_2 wegen des grossen Unterschiedes zwischen der eben ausreichenden und den zur optimalen Versorgung erforderlichen Vitaminmengen es häufiger zu einer Hypovitaminose kommt, als angenommen wird. Nun ist die Vermutung naheliegend, dass eine B_2Hypovitaminose am ehesten beim Neugeborenen zu erwarten ist. Dieses ist einerseits auf die Milch als einzige Nahrung angewiesen, anderseits ist es im Wachstum begriffen und hat dadurch einen grösseren Vitaminbedarf.

Allerdings ist bei unseren Fällen, bei denen wir eine Hypovitaminose annehmen, der absolut sichere Beweis noch nicht gelungen. Einerseits ist es unmöglich die Höhe der im intrauterinen Leben angehäuften Vitamin B_2Depots festzustellen. Anderseits sind wir nicht in der Lage immer genau den Lactoflavingehalt der dargebotenen Nahrung zu errechnen, denn es liegt auf der Hand, dass wir speziell bei den brusternährten Säuglingen nicht anhaltend die Muttermilch vorenthalten können, nur um den Lactoflavingehalt zu bestimmen. Mehrere Kurven zeigen eine richtige Zunahme des Gewichts erst nach Beigabe von Lactoflavin, trotzdem der Kalorienbedarf gedeckt war.

Die vorherige ungenügende Zunahme darf demnach wohl auf einen hypovitaminotischen Zustand zurückgeführt werden.

Die Beweisführung einer B_2-Hypovitaminose beim Neugeborenen ist noch nicht restlos gelungen. Vieles spricht für ihr Vorkommen. Wir möchten deshalb bei sonst gesunden Säuglingen, die ungeachtet genügender Kalorienzufuhr an Körpergewichte nicht zunehmen, eine Darreichung von Lactoflavin empfehlen. Dabei müssen wir betonen, dass wir gar keine störende Nebenwirkung des Lactoflavins beobachten konnten. Es wurde von allen unsern Säuglingen restlos gut ertragen. Wir haben Lactoflavin immer, mit einer Ausnahme, nur per os verabfolgt. Wir können uns aber Fälle vorstellen z.B. bei hartnäckigen starken Diarrhoen, bei denen eine parenterale Zufuhr angezeigt wäre. In diesem Falle müsste man jedoch die einzuspritzenden, Präparate genau aussuchen, um nicht etwa Störungen hervorzurufen, wie *W. Weslaw* & Mitarbeiter, bei ihren Versuchen mit Ratten beobachteten und als B_2Hypervitaminosen deuteten. Nachträglich hat es sich erwiesen, dass diese Störungen nicht auf das Lactoflavin, sondern auf dessen Lösungsmittel (N-Methylacetanid) zurückzuführen waren *(Demole, Widenbauer).*

Wie wir bereits zu Beginn dieser Arbeit betonten, sind Hypovitaminosen Krankheitsbilder unklarer Art, die sich in zahlreichen, vielfach wenig charakteristischen Störungen geltend machen, und so ist es auch bei unseren Fällen schwer ein typisches, scharfumgrenztes Bild herauszukristallisieren. Es handelt sich um Säuglinge, die ohne nachweisbare Gründe, trotz genügender Calorienzufuhr im Gegensatz zu Andern unter denselben Bedingungen lebenden, einen Stillstand, beziehungsweise eine Abnahme des Körpergewichts aufweisen, verbunden mit einer gewissen Apathie, schlechtem Aussehen und Trinkfaulheit. Vorgenommene Blutbilder wiesen abgesehen von einer hypochromen Anaemie, keine pathologischen Erscheinungen auf, z.B. Fall 3.

Erythrocyten 5 264 000	Leucocyten 14 600
Eosinophile 1 %	Basophile 1 %
Stabkernige Neutrophile 9 %	Segmentkernige Neutrophile 31 %
Lymphocyten 47 %	Monocyten 11 %
Thrombocyten 374 000	Anisocytose +
Haemoglobin 75/70-95/70	Index 1,98

Bei wenigen Fällen konnte man vorübergehend diarrhoische Stühle beobachten.

Eine Aetiologie für das Zustandekommen dieses Krankheitsbildes konnte nicht gefunden werden. Höchstens ist es auffällig, dass bei einer sehr grossen Zahl der Mütter eine mehr oder weniger starke Anaemie bestanden hatte (29 von 43 wiesen Haemoglobinwerte auf von höchstens 60/70).

Zum Schluss möchten wir betonen, dass man selbstverständlich an einer Frauenklinik die Neugeborenen nur einer kurzen

Beobachtungsdauer unterziehen kann, deshalb konnten wir die B_2 hypovitaminotischen Säuglinge, beziehungsweise ihre Heilung durch Lactoflavin nur kurze Zeit verfolgen. Speziell können wir uns nicht darüber äussern, ob bei den Fällen, wo wir eine B_2Hypovitaminose feststellten, später Störungen, wie z. B. die Cöliakie auftreten, oder ob bei den mit Lactoflavin Behandelten ein solches Krankheitsbild immer zu vermeiden ist. In der Literatur werden ja bekanntlich viele Fälle von Heubner-Herter'scher Krankheit angegeben, wo B_2 Präparate von gutem therapeutischem Einfluss waren. Es wäre deshalb denkbar, dass diese Krankheit besonders häufig bei solchen Neugeborenen auftreten würde, bei denen in den ersten Lebenswochen eine B_2 Hypovitaminose, wie wir in unserer Arbeit zu beobachten glaubten, vorhanden war. Anderseits wäre ebenfalls denkbar, dass durch Lactoflavinverabreichung in den ersten Tagen prophylaktisch eine Coeliakie zu vermeiden wäre

Es wäre daher sehr zu begrüssen, wenn das Studium des Lactoflavinstoffwechsels, wie wir es in unserer Arbeit für den Neugeborenen getan haben, durch eine pädiatrische Klinik auf die späteren Lebenszeiten des Kleinkindes ausgedehnt, beziehungsweise aufbauend weitergeführt würde.

Falls unser kleiner Beitrag zur Kenntnis der B_2Hypovitaminosen beim Säugling kinderärztliche Kreise zu weitern diesbezüglichen Versuchen anregen sollte, so würden wir den Zweck unserer Arbeit als erfüllt betrachten.

Zusammenfassung

An Hand von 43 klinisch beobachteten Fällen, wobei bei 18 derselben auch noch die Lactoflavinausscheidung im Urin und Stuhl quantitativ festgestellt wurde, wird erstmals versucht beim Menschen eine B_2Hypovitaminose nachzuweisen. Dieses neue Krankheitsbild äussert sich dadurch, dass Säuglinge ohne nachweisbare Gründe trotz genügender Kalorienzufuhr im Gegensatz zu andern unter denselben Bedingung lebenden, einen Stillstand beziehungsweise eine Abnahme des Körpergewichts aufweisen. Dabei zeigen sie eine gewisse Apathie, schlechtes Aussehen und Trinkfaulheit. Auf Lactoflavin reagieren sie mit plötzlichem Körperwachstum. Eine Aetiologie für das Zustandekommen dieses Krankheitsbildes konnte nicht gefunden werden. Bei der Frage der Pathogenese ist höchstens die Tatsache als auffallend zu bezeichnen, dass bei einer sehr grossen Zahl der Mütter, eine mehr oder weniger starke Anaemie nachzuweisen war.

Ich gestatte mir, Herrn Prof. Dr. H. Guggisberg *für das Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbracht hat, sowie für die Ueberlassung der Fälle der Universitätsfrauenklinik Bern, meinen besten Dank auszusprechen. Herrn P.-D.* Dr. W. Neuweiler *danke ich gleichzeitig für die Anregung, sowie für die wertvolle Anleitung und Unterstützung bei der Abfassung vorliegender Dissertation.*

Literaturverzeichnis

Bersin — Die biologische Wirkung der Vitamine. (Sitzungsbericht: Kli.Wo. S. 1446/1937)

S. Dietrich & E. Pendl: — Vitamin B_2 (Lactoflavin) und Erstickung des isolierten Froschherzens. (Kli.Wo. S. 13/1937)

Dosciades: — Ueber den Lactoflavingehalt der Frauenmilch. (Sitzungsbericht: Kli.Wo. S. 1131/1937)

Guggisberg: — Die Bedeutung der Vitamine für das Weib. (Wien, Urban & Schwarzenberg 1935)

W. Koschara: — Zum Vorkommen von Lyochromen in der Frauenmilch. (Kli.Wo. S. 1159/1937)

H. F. Meerwein: — Ueber Lactoflavin (Vitamin B_2). (Zürich, Gebr. Leemann & Co. 1937)

August Meyer: — Ueber die klinische Bedeutung der B Avitaminosen. (Kli.Wo. S. 1593/1937)

R. Müller: — Beobachtungen über den Lactoflavingehalt der Frauenmilch und seine Beeinflussung durch die Ernährung. (Kli.Wo. S. 807/1937)

Neuweiler: — Die Vitamine der Milch. (Bern. Medizinischer Verlag H. Huber 1936)

» — Ueber den Flavingehalt der Frauenmilch. (Kli.Wo. S. 807/1938)

» — Der Gehalt foetaler Organe (Leber, Placenta) an Flavinen. Hoppe-Seyler's S. physiolog. chemie Bd. 249 H. 5. n. 6. 1937

» — Ueber den Flavinstoffwechsel beim Neugeborenen. (Zeitschrift für Vitaminforschung) B d. 6. H. 4. 1937

O. Reinl: — Neues von der Function der Nebennierenrinfe und vom Marbus Addison. (Kli.Wo. S. 801/1937)

R. Seyderhelm: — Die Hypovitaminosen. Verlag Joh. Ambr. Barth. Leipzig 1938.

Stepp, Kuehnau & Schroeder: — Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Verlag Ferd. Entel Stuttgart. III anpl. 1939.

Verzar: — Die Aktivität der Darmschleimhaut bei der Resorption. Schweiz.Me.Wo. S. 569/1935)

» — Die Pathologie der Darmresorption. (Schweiz.Me.Wo. S. 1093/1935)

W. Weslaw & A.: — Ueber die experimentelle B_2-Hypervitaminose (Lactoflavinvergiftung bei Ratten). (Kli.Wo. S. 1476/1937)

M. Zehnder — Zum Problem des Morbus Gaucher. (Kli.Wo. S. 553/1937)

Finito di stampare
dalla S. A. TIPOGRAFIA LUGANESE - LUGANO
il 20 Aprile 1940.

S. A. TIPOGRAFIA LUGANESE - LUGANO • 1940